

Aus der Augenklinik und Poliklinik  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Siegfried Priglinger

**Wirkungen und Nebenwirkungen von Ocriplasmin  
bei vitreomakulärer Traktion mit oder ohne Makulaforamen**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Katharina Lüdtke  
aus Ulm

2021

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med R. G. Schumann

Mitberichterstatter: Prof. (Univ. Oxford) Dr. med. Marcus Kernt

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. biol. hum. Dipl. -Phys. M. Schaumberger

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 03. 2021

## Inhaltsverzeichnis

1. Einführung und Zielsetzung.....	8
2. Grundlagen.....	10
2.1. Die vitreoretinale Grenzfläche .....	11
2.1.1. Glaskörper .....	11
2.1.2. Innere Grenzmembran .....	11
2.1.3. Altersbedingte hintere Glaskörperabhebung.....	11
2.2. Retinale und vitreoretinale Pathologien .....	13
2.2.1. Vitreomakuläre Traktion .....	13
2.2.2. Makulaforamen.....	15
2.2.3. Epiretinale Membran .....	17
2.3. Diagnostik bei vitreomakulärer Traktion.....	18
2.3.1. Amsler-Gitter und Visusentwicklung.....	18
2.3.2. Ophthalmoskopie .....	19
2.3.3. Retinale Bildgebung.....	20
2.3.3.1. Optische Kohärenztomographie.....	20
2.3.3.2. Multicolor-OCT, Fundusautofluoreszenz und Infrarotdarstellung .....	22
2.4. Therapieoptionen bei vitreomakulärer Traktion.....	24
2.4.1. Beobachtendes Abwarten .....	24
2.4.2. Pharmakologische Vitreolyse .....	25
2.4.3. Pneumatische Vitreolyse .....	25
2.4.4. Pars Plana Vitrektomie .....	26
2.5. Ocriplasmin (Jetrea®) .....	26
2.5.1. Chemische Struktur und Pharmakokinetik.....	26
2.5.2. Klinische Zulassungsstudien .....	28
2.5.3. Wirkung und Nebenwirkungen .....	29
3. Patienten und Methoden .....	31
3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv.....	31
3.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	31
3.3. Erhebung klinischer Daten .....	31
3.3.1. Anamnese und klinisch ophthalmologische Untersuchung .....	31
3.3.2. Datenerhebung .....	34
3.3.3. Patientenbefragung und Nachuntersuchung .....	35
3.4. Analyse der optischen Kohärenztomographie .....	35
3.5. Behandlungsmethoden .....	37
3.5.1. Ocriplasmin (Jetrea®) .....	37

## Inhaltsverzeichnis

3.5.1.1. Herstellung und Lagerung .....	37
3.5.1.2. Zubereitung der Ocriplasmin-Injektion .....	38
3.5.1.3. Durchführung der intravitrealen Injektion .....	39
3.5.2. Pars-Plana Vitrektomie.....	40
3.6. Datenauswertung:.....	41
3.7. Statistische Auswertung .....	42
4. Ergebnisse: .....	43
4.1. Auswertung der Daten bei Erstvorstellung .....	43
4.1.1. Allgemeine Patientencharakteristika .....	43
4.1.2. Diagnose vor Therapie.....	45
4.1.3. Positive prädiktive Faktoren.....	47
4.2. Auswertung der Daten nach der intravitrealen Injektion von Ocriplasmin .....	48
4.2.1. Lösen der vitreomakulären Traktion .....	48
4.2.1.1. Positive prädiktive Faktoren.....	50
4.2.2. Verschluss des Makulaforamens .....	54
4.2.2.1. Positive prädiktive Faktoren.....	60
4.2.3. Behandlungserfolg .....	61
4.2.4. Vitrektomie.....	62
4.2.5. Funktionelle Ergebnisse.....	65
4.2.5.1. Visusentwicklung in Abhängigkeit von der Diagnose .....	65
4.2.5.2. Visusentwicklung in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis.....	68
4.2.5.3. Funktionelles Ergebnis nach Vitrektomie .....	70
4.2.6. Subjektive Nebenwirkungen .....	73
4.2.7. Objektive Netzhautveränderungen in der optischen Kohärenztomographie .....	76
4.2.7.1. Veränderungen in der Photorezeptorschicht der Retina .....	79
4.2.7.2. Subretinale Flüssigkeit.....	80
4.2.7.3. Netzhautödem.....	82
4.2.7.4. Epiretinale Membran .....	84
4.2.7.5. Netzhautablösung .....	85
4.3. Ergebnisse aus anderen klinischen Studien.....	87
5. Diskussion.....	92
5.1. Vergleich der Ausgangsdaten.....	92
5.2. Morphologische Ergebnisse .....	93
5.2.1. Gelöste vitreomakuläre Traktion.....	93
5.2.2. Verschlussenes Makulaforamen .....	94
5.3. Nebenwirkungen .....	95



## Inhaltsverzeichnis

5.3.1. Netzhautveränderungen und Komplikationen .....	95
5.3.2. Subjektive Nebenwirkungen .....	97
5.4. Positive Prädiktive Faktoren .....	98
5.5. Funktionelle Ergebnisse .....	100
5.6. Therapieempfehlungen .....	102
5.6.1. Spontane Lösung durch beobachtendes Abwarten .....	102
5.6.2. Interventionelle Therapiemöglichkeiten .....	102
5.6.2.1. Ocriplasmin .....	103
5.6.2.2. Pneumatische Vitreolyse .....	104
5.6.2.3. Vitrektomie .....	104
5.7. Limitationen der Studie .....	106
5.8. Schlussfolgerung .....	106
6. Zusammenfassung .....	108
7. Verzeichnisse .....	111
7.1. Literaturverzeichnis .....	111
7.2. Abbildungsverzeichnis .....	121
7.3. Tabellenverzeichnis .....	123
7.4. Diagrammverzeichnis .....	124
8. Publikation .....	127
9. Danksagung .....	137
10. Eidesstattliche Erklärung .....	138
11. Lebenslauf .....	139

## Abkürzungsverzeichnis

µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
AKDAE	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMD	Altersbedingte Makuladegeneration
BCVA	Best corrected visual acuity (bestkorrigierte Sehschärfe)
BEAVRS	British and Eire Association of Vitreoretinal Surgeons
Bzw.	Beziehungsweise
°C	Grad Celcius
Ca.	Circa
CAS	Computeralgebrasystem
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutsch Ophthalmologische Gesellschaft
€	Euro
EMA	European Medicines Agency
ERM	Epiretinale Membran
Et al.	Et altera
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union
EXPORT	Ocriplasmin Treatment Effects among Retinal Experts
EZ	Ellipsoide Zone
FTMH	Full Thickness Macular Whole (Durchreichendes Makulaforamen)
FU	Follow-UP (Nachuntersuchung)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HGA	Hintere Glaskörperablösung
IBM	International Business Machines Corporation
ILM	Internal Limiting Membran (Innere Grenzmembran)
IOL	Intraokulare Linse
IS/OS	Inner-segment/ outer-segment (inneres und äußeres Segment der Photorezeptoren)
IVOM	Intravitreale operative Medikamenteneingabe

## Abkürzungsverzeichnis

kDa	kiloDalton
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
logMAR	Logarithm of the Minimal Angle of Resolution (Logarithmus des minimalen Auflösungs winkels)
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MF	Makulaforamen
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MIVI-TRUST	Microplasmin for Intravitreal Injection-Traction Release without Surgical Treatment
MÖ	Makulaödem
nm	Nanometer
NPDR	Nicht-proliferative diabetische Retinopathie
NW	Nebenwirkung
OASIS	Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole
OCT	Optische Kohärenztomographie
ORBIT	Ocriplasmin Research to Better Inform Treatment
OVIID-1	Ocriplasmin for Vitreomacular Traction Intravitreal Injection Decisions
PPF	Positive prädiktive/prognostische Faktoren
PPV	Pars Plana Vitrektomie
RPE	Retinales Pigmentepithel
RVO	Retinal Vein Occlusion (Retinaler Venenverschluss)
p-Wert	Signifikanzwert
SD	Standardabweichung
SD-OCT	Spektral-Domänen Optische Kohärenztomographie
SF	Subretinale Flüssigkeit
SPSS	Superior Performing Software System
u.a.	Unter anderem
US	United States (Vereinigte Staaten)

## Abkürzungsverzeichnis

USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
VMA	Vitreomakuläre Adhäsion
VMT	Vitreomakuläre Traktion
VRGF	Vitreoretinale Grenzfläche
vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel
%	Prozent
3D	Dreidimensional

### 1. Einführung und Zielsetzung

Das Auge unterliegt einem physiologischen Alterungsprozess, der mit verschiedenen Augenerkrankungen einhergehen kann, unter anderem der vitreomakulären Traktion (VMT) in Kombination mit oder ohne Makulaforamen (MF). Diese Erkrankungen zählen zu den traktiven Makulopathien und können zu verzerrtem Sehen (Metamorphopsien) und zur Visusverschlechterung bis zu einem Verlust des Lesevisus führen, wodurch die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränkt ist.

Die Prävalenz der VMT mit oder ohne MF liegt in Deutschland bei 1.365 pro 100.000, die Inzidenz liegt bei 6,96 Neuerkrankungen pro 100.000 Menschen (Menzler et al. 2019).

Die Pathophysiologie lässt sich damit erklären, dass meist nach dem 40. Lebensjahr eine zunehmende Verflüssigung des Glaskörpers eintritt, welche im Optimalfall zu einer vollständigen hinteren Glaskörperabhebung führt. Löst sich der Glaskörper nicht vollständig von der Makula, können Zugkräfte auf die Netzhaut einwirken, die zu den oben genannten traktiven Makulopathien führen können (Gaudric et al. 1999). Frauen sind von dieser Pathologie prozentual häufiger betroffen als Männer (Steel und Lotery 2013).

Es gibt unterschiedliche Methoden zur Behandlung der VMT mit oder ohne MF. Hierzu zählen ein primär beobachtendes Abwarten einer eventuell spontan eintretenden Traktionslösung, die Durchführung eines chirurgischen Eingriffs, die sogenannte Vitrektomie, die pneumatische Vitreolyse mittels Gasinjektion in den Bulbus sowie die pharmakologische Vitreolyse durch intravitreale Injektion von Ocriplasmin.

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit den Wirkungen und Nebenwirkungen von Ocriplasmin, welches seit 2013 zur Behandlung einer vitreomakulären Traktion mit oder ohne Makulaforamen zugelassen ist.

Derzeit gibt es zur Wirkung von Ocriplasmin nur eine begrenzte Anzahl von retrospektiven Studien mit Real-Life Daten. Die bisher verfügbaren haben meist nur eine kurze Nachbeobachtungsdauer (Dugel et al. 2016; Haynes et al. 2017; Heider et al. 2018; Figueira et al. 2016). Außerdem existieren unterschiedliche Zahlen zu Behandlungserfolg und Nebenwirkungen durch Ocriplasmin. In dieser Arbeit soll die Wirksamkeit von Ocriplasmin auf die Lösung der vitreomakulären Traktion, den Verschluss eines vorhandenen Makulaforamens sowie die Visusentwicklung überprüft werden.

In einigen Studien wurde von morphologischen Netzhautveränderungen durch die Ocriplasmin-Behandlung berichtet (Figueira et al. 2016; Nudleman et al. 2016; Singh et al. 2014; Chatziralli et al. 2016a). Deshalb sollte in vorliegender Studie ebenfalls ermittelt werden, ob diese Strukturveränderungen reversibel sind und diese mit den funktionellen Ergebnissen wie Visus und subjektiven Nebenwirkungen korrelieren.

Außerdem sollte untersucht werden, ob sich die von Chatziralli et al. genannten positiven prädiktiven Faktoren (PPF), zu welchen (1) Alter < 65 Jahre, (2) weibliches Geschlecht, (3) Phaker Linsenstatus, (4)

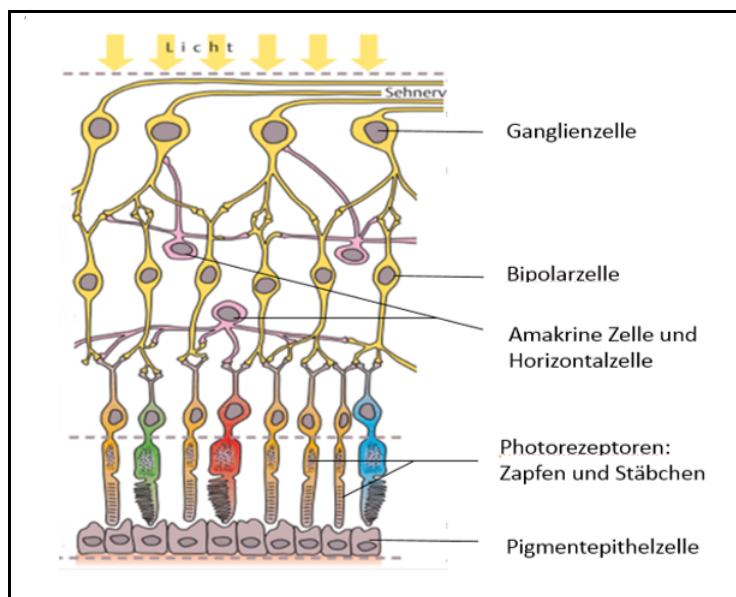
## 1. Einführung und Zielsetzung

Fehlen einer epiretinalen Membran (ERM), (5) Durchmesser des MF < 250  $\mu\text{m}$ , (6) Länge der VMT < 1500  $\mu\text{m}$  gehören, positiv auf das Ergebnis auswirken (Chatziralli et al. 2016b).

## 2. Grundlagen

Das Auge besteht aus den zwei Funktionseinheiten optischer Apparat und Netzhaut (Retina). Im optischen Apparat, zu dem die Hornhaut (Cornea), das Kammerwasser (Humor aquosus), die Augenlinse (Lens oculi) und der Glaskörper (Corpus vitreum) zählen, werden die Lichtstrahlen gebrochen und so gebündelt, dass ein verkleinertes umgekehrtes Bild auf der Retina entsteht (Huppelsberg und Walter 2013). Die Augenwand besteht aus drei Schichten (Sklera, Aderhaut und Netzhaut). Die Netzhaut ist die innerste Schicht der Augenhaut. Sie wird unterteilt in eine Pars caeca retinae und in eine Pars optica retinae, deren Grenze als Ora serrata (= gezackter Rand) bezeichnet wird (Schlote et al. 2004). Die Pars caeca retinae, welche den Ziliarkörper (Corpus ciliare) und die Regenbogenhaut (Iris) überzieht, ist der lichtunempfindliche Teil der Retina, da sie keine Sehzellen (Photorezeptoren) zur Lichtwahrnehmung besitzt. Die Pars optica retinae, der lichtempfindliche Teil der Netzhaut, besteht aus einem inneren und einem äußeren Augenbecherblatt, die lose übereinander liegen und im Bereich der Ora serrata und des Sehnerveneintritts miteinander verwachsen sind. Das äußere Blatt ist das Stratum pigmenti (retinales Pigmentepithel; RPE). Es besteht aus einem einschichtigen isoprismatischen Epithel. Das innere Blatt ist das Stratum cerebrale, welches aus den in Abbildung 1 dargestellten Zellen besteht. Zu diesen gehören, ausgehend von der Schicht der Pigmentepithelzellen, die Photorezeptoren (Zapfen und Stäbchen), die Horizontal- und amakrinen Zellen, die Bipolarzellen und die Ganglienzellen, deren Axone den Sehnerv (Nervus opticus) bilden. (Huppelsberg und Walter 2013; Schlote et al. 2004; Esser et al. 2014; Pape et al. 2014)

Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Netzhaut mit Beschriftung der in der Netzhaut liegenden Zellen (Esser et al. 2014) (verändert durch Katharina Lüdtkke, LMU München 2016)



### 2.1. Die vitreoretinale Grenzfläche

#### 2.1.1. Glaskörper

Die Funktion des Glaskörpers (Corpus vitreum) besteht in der Stabilisierung des Augapfels (Bulbus oculi). Durch die Konstruktion des Glaskörpers wird gewährleistet, dass dieser sowohl Zug- als auch Druckkräften standhalten kann (Steel und Lotery 2013). Der Glaskörper besteht größtenteils aus Wasser (ca. 98 Prozent) und zu 2 Prozent aus strukturellen Makromolekülen. Zu diesen zählen die Kollagenfibrillen (Kollagen II, IV, VI, IX und V/XI- Hybridkollagen), lösliche Proteine, Proteoglykane sowie die Glycosaminoglykane Chondroitinsulfat und Hyaluronsäure (Prospero Ponce et al. 2016; Steel und Lotery 2013). Die Kollagenfasern des Glaskörpers verlaufen von anterior-posterior durch das Zentrum der Augenhöhle zum posterioren Bereich des Glaskörpers und inserieren dort in die 100 - 300 µm dicke Glaskörpergrenzmembran (Membrana hyaloidea), die das Corpus vitreum umgibt (Steel und Lotery 2013).

#### 2.1.2. Innere Grenzmembran

Die Glaskörperrinde, die zum größten Teil aus Kollagen II, IX und V/XI- Hybridkollagen besteht, haftet im anterioren Bereich des Auges an Augenlinse und Ora serrata, im posterioren Bereich an der aus Typ IV-Kollagen bestehenden inneren Grenzmembran (internal limiting membrane; ILM) und an der Netzhaut an (Stalmans et al. 2013; Duker et al. 2013). Laut Schumann et al. bildet die ILM den Hauptbestandteil der vitreoretinalen Grenzfläche (VRGF), der anatomischen Grenze zwischen Glaskörper und Netzhaut (Schumann et al. 2015a). Die Anheftung der Glaskörperrinde an die ILM wird durch Kollagenfasern (v.a. Kollagen II) gewährleistet. Diese gehen vom Glaskörper aus, ziehen durch die ILM hindurch und haften an der Netzhaut an (Steel und Lotery 2013; Sachsenweger 2003; Stalmans et al. 2013). Die stärkste Haftung zwischen Glaskörper und Netzhaut besteht in Bereichen, in denen die ILM sehr dünn ist, wie dies im Bereich des Sehnervs, der Makula und der retinalen Blutgefäße der Fall ist (Prospero Ponce et al. 2016).

#### 2.1.3. Altersbedingte hintere Glaskörperabhebung

Bei vielen Menschen verändert sich nach dem 40. Lebensjahr die Zusammensetzung des Glaskörpers. Dies bewirkt eine Veränderung seiner Anatomie, wie in den nächsten zwei Abschnitten erläutert wird (Steel und Lotery 2013):

Zum einen bewirken eine im Laufe der Zeit stattfindende Degeneration von Kollagen IX des Glaskörpers (Kollagen IX hat eine Halbwertszeit von 11 Jahren) sowie eine Aggregation der übrigen Kollagenfasern (Prospero Ponce et al. 2016) eine stets fortschreitende Verflüssigung (Synchisis) des Glaskörpers. Dadurch kann immer mehr Flüssigkeit durch Defekte der hinteren Grenzmembran aus dem Glaskörperaum

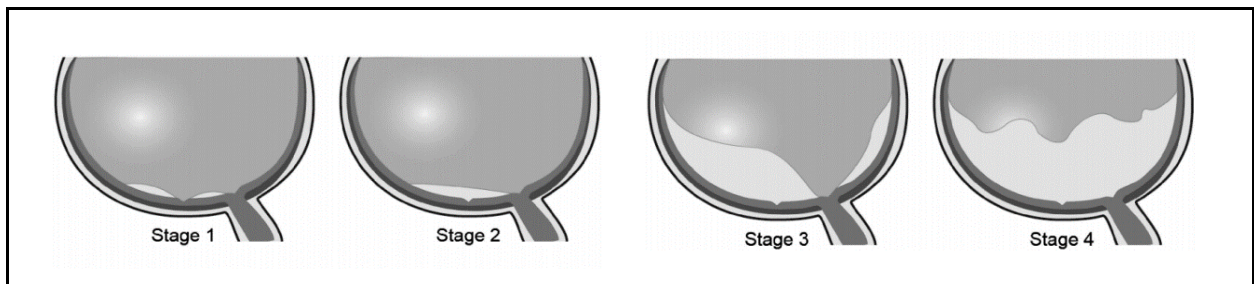


## 2. Grundlagen

entweichen, sodass zuerst perifoveal um die Makula herum eine mit Flüssigkeit gefüllte Tasche entsteht (siehe Abbildung 2; Stage 1).

Diese nimmt mit der Zeit an Größe zu, bis sich der Glaskörper vollständig von der Makula löst (siehe Abbildung 2; Stage 2). Der Glaskörper wird in den anterioren Bereich der Augenhöhle gedrängt, bis sich zuletzt auch die Glaskörperanheftung im Bereich des Sehnervs lösen kann (siehe Abbildung 2; Stage 3 und 4).

Abbildung 2: Schema der verschiedenen Stadien der altersbedingten hinteren Glaskörperabhebung (Steel und Lotery 2013)

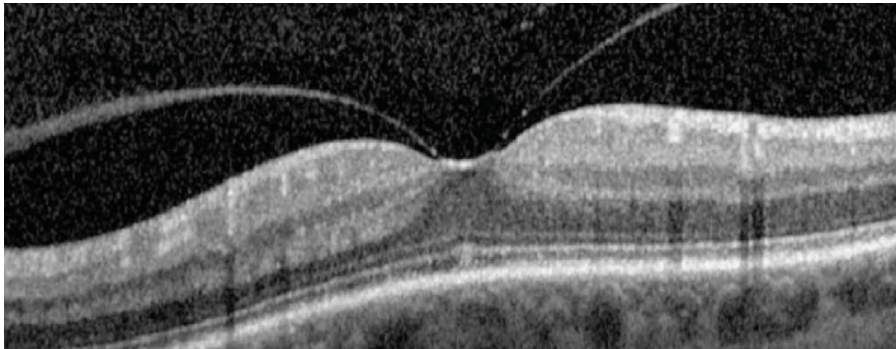


Zum anderen kommt es zur Zerstörung des Kollagen-Hyaluronsäure-Netzwerks und zur Kontraktion (Synaeresis) der Kollagenfibrillen des Glaskörpers, was zu einer verminderten Adhäsion zwischen Glaskörper und Retina führt. Laufen diese Prozesse gleichzeitig ab, kommt es innerhalb von Monaten bis Jahren zu einer vollständigen physiologischen Abhebung des Glaskörpers von der Netzhaut (Hintere Glaskörperabhebung, HGA) (Steel und Lotery 2013; Maier et al. 2016b; Stalmans et al. 2013).

Der Zustand, bei dem eine einzelne fokale (sich an einer einzigen Stelle befindliche) Glaskörperanheftung im Bereich der Makula besteht, wird vitreomakuläre Adhäsion (VMA) bezeichnet. Die Retina ist anatomisch unauffällig und die Patienten berichten von vorübergehend auftretenden Mouches volantes (fliegende Mücken) sowie Photopsien (Lichtblitze). Diese Situation wird als nicht-pathologisch bewertet und muss nicht sofort behandelt werden (Stalmans et al. 2013; Duker et al. 2013).

In Abbildung 3 ist eine OCT-Aufnahme (englisch: optical coherence tomography; deutsch: optische Kohärenztomographie) einer fokalen Glaskörperanheftung mit strukturell noch unveränderter Netzhaut zu sehen.

Abbildung 3: OCT-Aufnahme; Vitreomakuläre Adhäsion (VMA) mit keinen weiteren strukturellen Netzhautveränderungen (Steel und Lotery 2013)



## 2.2. Retinale und vitreoretinale Pathologien

Kann sich der Glaskörper nicht vollständig von der Netzhaut lösen, da beispielsweise die Mechanismen der Synchysis schneller oder früher ablaufen als die der Synaeresis, können vom Glaskörper ausgehend antero-posteriore sowie tangentielle Zugkräfte (= Traktionen) entstehen, die auf die Netzhaut einwirken. Dieser Zustand wird als anomale hintere Glaskörperabhebung (aHGA) bezeichnet und kann zu strukturellen Netzhautveränderungen wie z.B. der Entstehung eines zystoiden Makulaödems, einer Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit (= Abhebung der Fovea vom retinalen Pigmentepithel) oder zur Entstehung eines durchgreifenden Makulaforamens (MF) in der Netzhaut führen (Maier et al. 2016b; Bartz-Schmidt et al. 2013; Schumann et al. 2015a; Prospero Ponce et al. 2016; Stalmans et al. 2013; Duker et al. 2013). Häufig betroffen von der anomalen HGA sind Regionen, in denen die Glaskörperanheftungen an die Netzhaut sehr stark sind. Dies ist der Fall im Bereich der Makula, des Sehnervs und der Glaskörperbasis (Stalmans et al. 2013).

Bestehen im Bereich des Sehnervs vitreoretinale Traktionen, wird dies als vitreopapilläre Traktion bezeichnet. Da im Bereich des Sehnervs die Blutgefäße in das Auge eintreten, kann es durch den Zug zur Ruptur der Gefäße mit einer daraus folgenden Glaskörperblutung kommen. Liegt im Bereich der Makula eine Anheftung vor und entstehen dort Traktionen, spricht man von einer vitreomakulären Traktion (VMT). In dem folgenden Kapitel werden die VMT und das MF näher erläutert.

### 2.2.1. Vitreomakuläre Traktion

Während die vitreomakuläre Adhäsion (VMA) als nicht pathologisch zu bewerten ist, gilt die vitreomakuläre Traktion (VMT) bereits als pathologisch (Maier et al. 2016b; Bartz-Schmidt et al. 2013; Schumann et al. 2015a; Prospero Ponce et al. 2016; Stalmans et al. 2013; Duker et al. 2013).

Die VMT kann entsprechend der Morphologie in eine V-förmige und eine J-förmige Anheftung sowie nach der Länge der Anheftung in eine fokale ( $\leq 1500 \mu\text{m}$ ) bzw. weite ( $> 1500 \mu\text{m}$ ) VMT eingeteilt werden (Bottós

## 2. Grundlagen

et al. 2012). Die IVTS (International Vitreomakular Traction Study Group) teilt die VMT, wie aus dem folgenden Abschnitt zu entnehmen, in verschiedene Stadien ein, wonach sich auch die Therapie richtet (Duker et al. 2013).

Die Einteilung der VMT entsprechend der IVTS (Duker et al. 2013):

Stadium 0: VMA (Vitreomakuläre Adhäsion)

Stadium 1: VMT (Vitreomakuläre Traktion)

Stadium 2: VMT mit kleinem oder mittelgroßem MF

Stadium 3: VMT mit mittelgroßem oder großem MF

Stadium 4: Kleines, mittelgroßes oder großes MF ohne VMT

In Abbildung 4 sind verschiedene Formen der VMT dargestellt. In Bild 4a) liegt eine V-förmige VMT mit einer traktionsbedingten intraretinalen Zyste vor. Bild 4b) zeigt eine J-förmige VMT.

Bild 4c) zeigt zusätzlich zur VMT und der intraretinalen Zyste eine subretinale Flüssigkeitsansammlung. In Bild 4d) besteht neben der VMT ein durchgreifendes MF.

Abbildung 4a: OCT-Aufnahme; Fokale Vitreomakuläre Traktion (VMT) mit traktionsbedingter Zyste und V-förmiger Glaskörperanheftung (Steel und Lotery 2013)

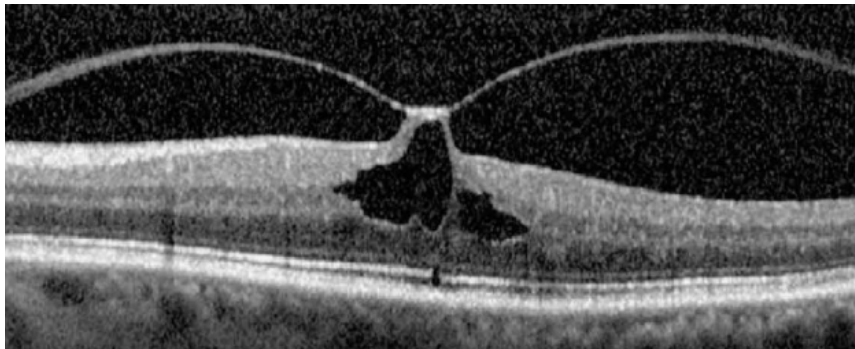
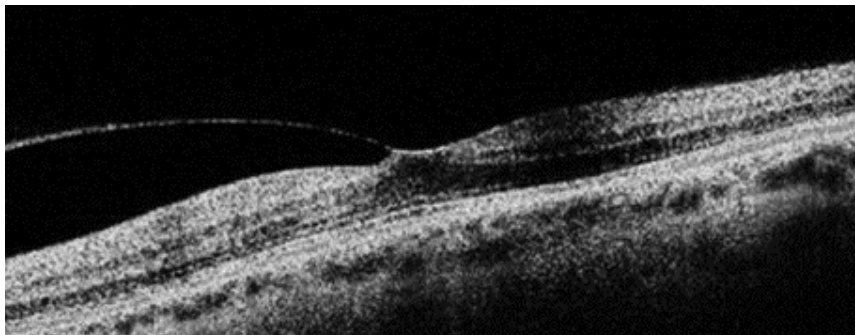


Abbildung 4b: OCT-Aufnahme; Fokale Vitreomakuläre Traktion (VMT) mit J-förmiger Glaskörperanheftung (Bottós et al. 2012)



## 2. Grundlagen

Abbildung 4c: OCT-Aufnahme; Fokale Vitreomakuläre Traktion (VMT) mit subretinaler Flüssigkeit (Lavine et al. 2019)

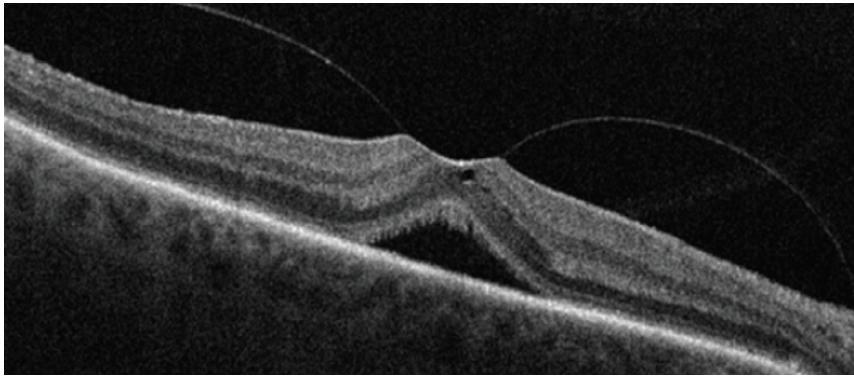
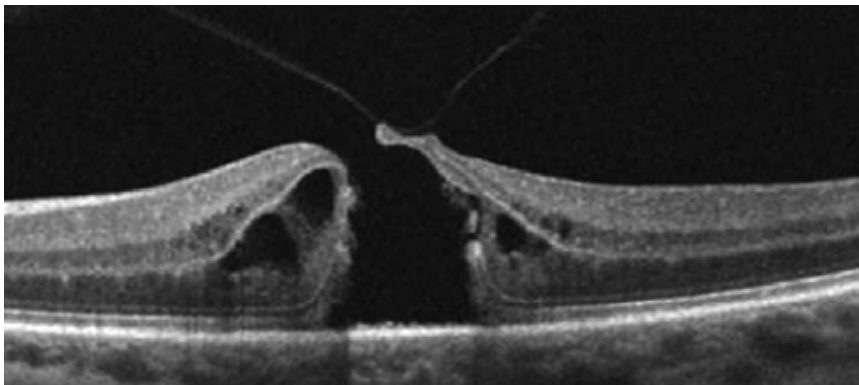


Abbildung 4d: OCT-Aufnahme; Fokale vitreomakuläre Traktion mit durchgreifendem Makulaforamen (Duker et al. 2013)



John et al. teilen die VMT zudem in Untergruppen nach Vorkommen von strukturellen Netzhautveränderung wie folgt ein (John et al. 2014):

Grad 1: unvollständige Glaskörperabhebung ohne strukturelle Netzhautveränderung

Grad 2: unvollständige Glaskörperabhebung mit intraretinalen Zysten

Grad 3: unvollständige Glaskörperabhebung mit intraretinalen Zysten und subretinaler Flüssigkeit

### 2.2.2. Makulaforamen

Das durchgreifende Makulaforamen (MF) wird definiert als ein vollständiges Fehlen der Netzhautschichten (ausgehend vom RPE bis zur ILM) im Bereich der Fovea centralis (Maier et al. 2016b). Es gibt eine primäre und eine sekundäre Ursache eines MF. Das primäre (früher auch als idiopathisch bezeichnete) MF wird hervorgerufen durch Traktionen, die auf die Fovea einwirken und durch eine anomale hintere Glaskörperabhebung (aHGA) verursacht sind. Die Ursache des sekundären MF liegt in anderen okulären Erkrankungen wie stumpfes Trauma, hohe Myopie (= Kurzsichtigkeit), exsudative altersbedingte

## 2. Grundlagen

Makuladegeneration (AMD) oder okuläre Verbrennungen durch Hochspannung, z.B. nach Blitzeinschlag. Eine vitreomakuläre Traktion (VMT) kann in diesem Fall vorliegen, ist aber nicht die Ursache des MF (Duker et al. 2013). Die genaue Pathogenese der Entstehung des primären MF muss laut Lommatzsch noch erforscht werden. Gass geht von traktionsbedingten tangentialen Zugkräften im Bereich der Makula, Gaudric von anterior-posterioren Zugkräften aus, die zur Entstehung eines MF beitragen. Durch die auf die Retina einwirkenden Zugkräfte entsteht eine strukturelle Veränderung der Retina (Gass 1975; Gaudric et al. 1999; Lommatzsch 2016).

Die Einteilung der MF erfolgt entsprechend der Klassifikation nach Gass in vier Stadien:

Stadium 1: Beginnendes MF, nicht durchgreifend

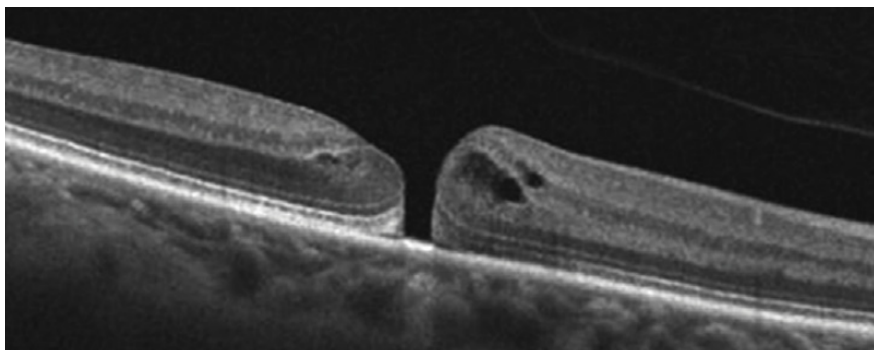
Stadium 2: Durchgreifendes MF  $\leq 400 \mu\text{m}$

Stadium 3: Durchgreifendes MF  $> 400 \mu\text{m}$

Stadium 4: MF mit bereits stattgefundenener HGA (Steel und Lotery 2013; Duker et al. 2013; Gass 1975).

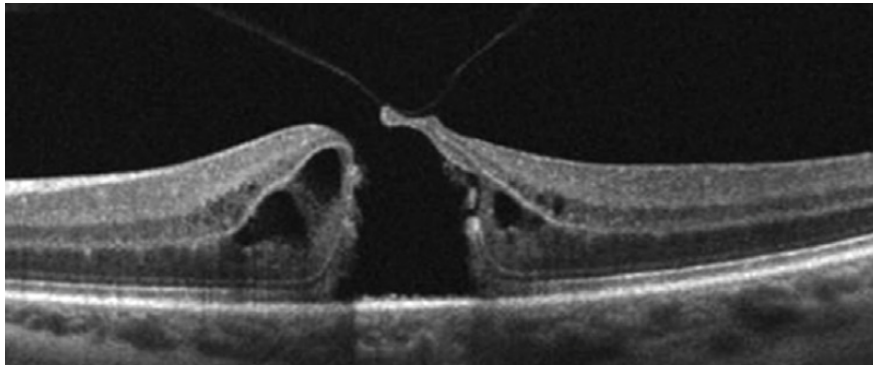
Vor allem in den frühen Stadien (Stadium 1 und 2) sind die Makulaforamina in vielen Fällen asymptomatisch, da das nicht betroffene Auge den visuellen Defekt ausgleichen kann. Vergrößert sich das Makulaforamen, nimmt der Patient zunehmend Photopsien und Metamorphopsien, eine Visusverschlechterung oder/und ein zentrales Skotom (= Gesichtsfeldausfall) wahr (Steel und Lotery 2013). Ist der Durchmesser des MF noch klein wenn es zur HGA kommt, kann es sich durch Proliferation von Gliazellen an dieser Stelle in manchen Fällen von selbst verschließen. Versagt dieser Reparaturmechanismus, wandern die Gliazellen an den Rand des MF und kontrahieren sich, sodass sich das MF vergrößert und die Ränder sich anheben können. (Steel und Lotery 2013)

Abbildung 5a: OCT-Aufnahme; Kleines durchgreifendes Makulaforamen (Durchmesser  $\leq 400 \mu\text{m}$ ) (Duker et al. 2013)



## 2. Grundlagen

Abbildung 5b: OCT-Aufnahme; Großes Makulaforamen (Durchmesser > 400 µm) mit angehobenen, zystoid veränderten Makularändern (Duker et al. 2013)

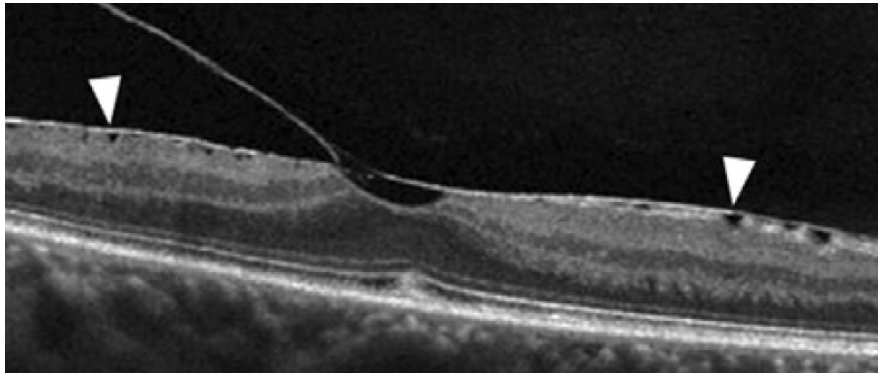


### 2.2.3. Epiretinale Membran

Bei der epiretinalen Membran (ERM) handelt es sich um eine der Netzhaut aufliegenden Membran, die vorwiegend aus Kollagen und den Kollagen-IV-bildenden retinalen Gliazellen besteht; sie kann auch weitere Zellen, darunter Fibrozyten, Astrozyten, Myofibroblasten, Hyalozyten (= Makrophagen des Auges) und Zellen des retinalen Pigmentepithels, enthalten (Steel und Lotery 2013). So wie beim Makulaforamen (MF) gibt es auch bei der ERM einen primären (idiopathischen) und einen sekundären Entstehungsmechanismus. Die primäre ERM tritt nach einer erfolgten hinteren Glaskörperabhebung (HGA) auf und stellt die häufigste Ursache einer ERM im Alter dar. Die sekundäre ERM ist seltener und tritt nach intraokulären, operativen Eingriffen (wie z.B. der Vitrektomie), nach Traumata oder durch intraokuläre Entzündungen auf (Schlote et al. 2004). Als Pathomechanismus der Entstehung einer ERM vermutet man, dass die auf der inneren Grenzmembran (internal limiting membrane; ILM) haftenden Rindenreste als Gerüst für epiretinale Membranen dienen. Durch eine anschließende Ansammlung und Proliferation von Zellen kann es zur Ausbildung einer 10-20 µm dicken ERM (auch Zellophanmakulopathie genannt) kommen (Schumann et al. 2015a; Lommatzsch 2016; Stalmans et al. 2013; Duker et al. 2013). Die bloße ERM führt noch zu keinen Beschwerden und wird von Stalmans et al. als nicht pathologisch bezeichnet. Besteht die ERM über längere Zeit und wird sie nicht behandelt, so können sich die Zellen (vor allem die Hyalozyten) der ERM kontrahieren (Bottós et al. 2012; Stalmans et al. 2013). Dadurch entsteht eine nach innen, in Richtung der Netzhaut gerichtete Traktion mit Verzerrung der Netzhaut, was als Makula pucker bezeichnet wird. Bei der optischen Kohärenztomographie in Abbildung 6 handelt es sich um eine solche Makula pucker. Die ERM ist mit Pfeilen markiert.

## 2. Grundlagen

Abbildung 6: OCT-Aufnahme; Makula pucker: Epiretinale Membran mit (nicht-reflektiven) Taschen zwischen ERM und ILM (Die Taschen sind mit den zwei Pfeilen gekennzeichnet) (Duker et al. 2013)



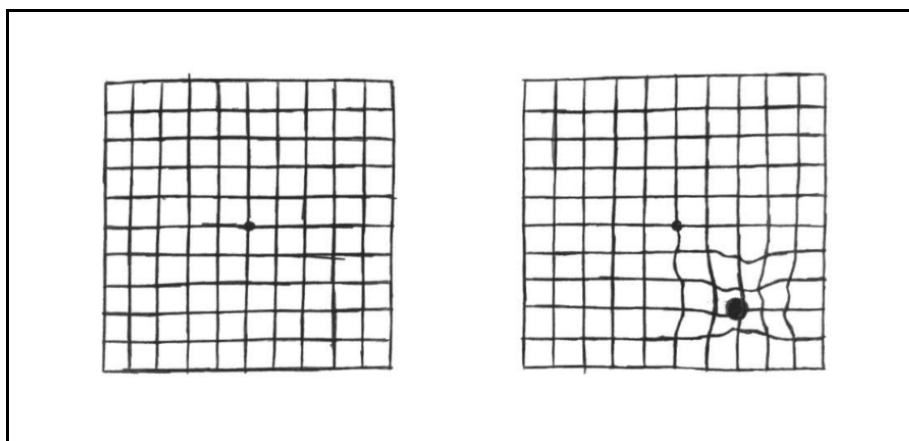
### 2.3. Diagnostik bei vitreomakulärer Traktion

#### 2.3.1. Amsler-Gitter und Visusentwicklung

Das Amsler-Gitter ist ein Quadrat mit parallel verlaufenden Gitterlinien auf weißem Hintergrund mit einem zentralen Fixationspunkt. Es dient zur subjektiven Überprüfung von Metamorphopsien (Sachsenweger 2003), was Symptom für eine Makulopathie (insbesondere eine Makuladegeneration, eine epiretinale Gliose oder auch eine vitreomakuläre Traktion) sein kann. Anhand des Amsler-Gitters kann der Patient regelmäßig selbst seinen Netzhautstatus überprüfen. Dabei soll er mit wechselndem Auge den Blick auf den Fixationspunkt in der Mitte des Gitternetzes richten.

In Abbildung 7 ist ein Amsler-Gitter bei physiologischem Befund (linkes Bild) mit parallelen Gitterlinien dargestellt. Liegt eine Makulopathie vor, nimmt der Patient die Linien verzerrt wahr und es können Skotome (Gesichtsfeldausfälle) auftreten, in Abbildung 7 (rechtes Bild) als schwarzer Punkt dargestellt.

Abbildung 7: Amsler-Gitter bei gesundem Auge (linkes Bild) und krankem Auge (rechtes Bild) (eigene Zeichnung)





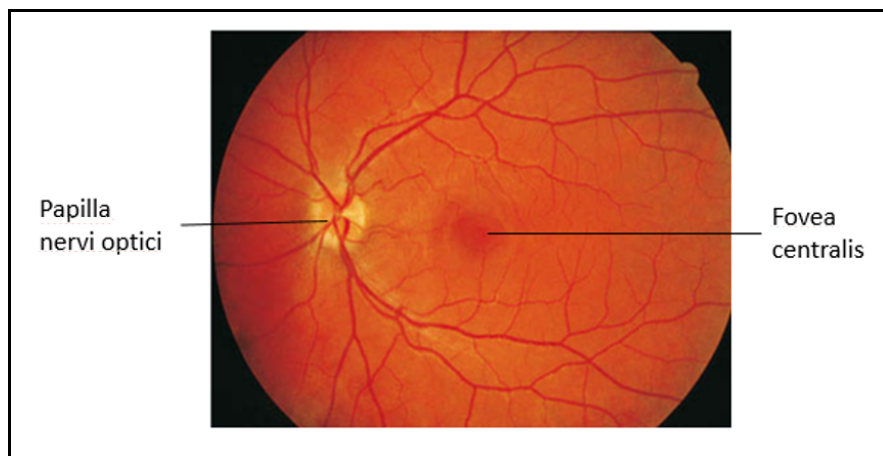
## 2. Grundlagen

Ebenso sollten zur Beurteilung der Makula regelmäßige Visuskontrollen seitengesondert in bestmöglicher Korrektur erfolgen. Die Bestimmung des Fernvisus erfolgt mit Sehprobetafeln, die in 5m Entfernung zum Patienten platziert sind. Der Nahvisus wird ermittelt, indem der Patient einen Text in ca. 30 cm Abstand vom Auge vorliest.

### 2.3.2. Ophthalmoskopie

Die Untersuchung, bei der man den Augenhintergrund mit einem Augenspiegel (Ophthalmoskop) beurteilt, wird als Augenspiegelung (Ophthalmoskopie bzw. Funduskopie) bezeichnet. In Abbildung 8 ist ein Foto eines physiologischen linken Augenhintergrunds (Fundus), wie man ihn durch das Ophthalmoskop darstellen kann, abgebildet.

Abbildung 8: Fundusfotografie eines linken Augenhintergrunds mit der sich nasal befindenden Sehnervpapille (Papilla nervi optici) und der zentralen Sehgrube (Fovea centralis) (Esser et al. 2014)



Die Netzhaut zeigt einen rötlich-orangen Ton, die Gefäße erscheinen in einem dunkleren Rot. Nasal fällt ein gelblicher runder, scharf begrenzter Bereich, die Sehnervpapille (Papilla nervi optici), auf. Es treten in diesem Areal die die Netzhaut versorgenden Gefäße (Arteria und Vena centralis retinae) in das Auge ein und der Sehnerv verlässt dort das Augeninnere (Pape et al. 2014). Im Bereich der Papilla nervi optici befinden sich keine Photorezeptoren, sodass in diesem Bereich keine visuelle Wahrnehmung erfolgen kann, was den Namen „blinder Fleck“ erklärt (Huppelsberg und Walter 2013). Im zentralen Bereich der Netzhaut, 3-4 mm temporal der Papilla nervi optici, liegt der pigmentierte und dadurch dunkel gefärbte gelbe Fleck (Macula lutea), in dessen Zentrum sich die Sehgrube (Fovea centralis), der „Ort des schärfsten Sehens“, befindet (Esser et al. 2014). Im Bereich der Makula liegen die 6-7 Millionen Zapfen der Retina, die das Farbsehen ermöglichen. In der Fovea centralis gibt es keine Gefäße und keine Stäbchen, aber es besteht eine 1:1 – Verschaltung zwischen (Zapfen) Sensor- und Ganglienzellen, woraus eine hohe

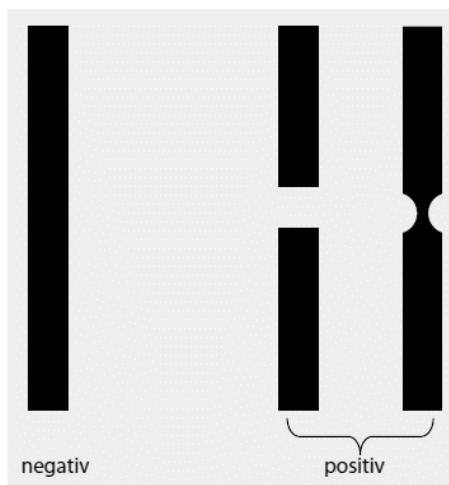


## 2. Grundlagen

Auflösung in diesem Teil der Netzhaut resultiert (Huppelsberg und Walter 2013; Schlote et al. 2004). Von den Stäbchen, die für das Hell-Dunkel-Sehen verantwortlich sind, gibt es in einem menschlichen Auge durchschnittlich 120 Millionen, die rings um die Fovea centralis sowie peripher um diese angeordnet sind (Huppelsberg und Walter 2013).

Der Watzke-Allen-Test dient zur Diagnose makulärer Erkrankungen, insbesondere zur Unterscheidung von durchgreifendem Makulaforamen und Makulaschichtforamen, bei dem nur ein Teil der retinalen Schichten geschädigt und eine Photorezeptorenschicht erhalten ist (Gass 1975). Der Lichtspalt der Spaltlampe wird schmal gestellt und der Untersucher führt diesen langsam von einer Seite der Makula zur anderen. Physiologischerweise nimmt der Patient einen durchgängigen Lichtstrahl wahr, das Testergebnis ist wie in Abbildung 9 aufgezeigt, negativ. Auch bei Vorliegen eines Makulaschichtforamens ist das Testergebnis negativ. Erscheint der Lichtstrahl unterbrochen oder zeigt er eine Kerbe bzw. eine Sanduhrform auf, kann dies ein Hinweis für ein durchgreifendes Makulaforamen sein, in Abbildung 9 als positiv bezeichnet (Watzke und Allen 1969; Fischer et al. 2016).

Abbildung 9: Watzke-Allen-Test; Lichtstrahl als dunkler senkrechter Streifen dargestellt (Fischer et al. 2016)



### 2.3.3. Retinale Bildgebung

#### 2.3.3.1. Optische Kohärenztomographie

Während vor 1991 der Augenhintergrund ausschließlich durch die Ophthalmoskopie beurteilt werden konnte, besteht seit der Einführung der optischen Kohärenztomographie (englisch: optical coherence tomography; OCT) am Massachusetts Institute of Technology im Jahr 1991 und der anschließenden klinischen Anwendung im Jahr 1995 die Möglichkeit, die einzelnen Netzhautschichten, insbesondere die

## 2. Grundlagen

vitreoretinale Grenzfläche (VRGF), darzustellen und pathologische Prozesse zu erkennen (Tălu 2013; Staurenghi et al. 2014; Lommatzsch 2016).

Das Spektral-Domänen OCT (englisch: spectral-domain OCT; SD-OCT) arbeitet mit Licht der Wellenlänge 800-850 nm, das auf die Retina des Patienten projiziert wird. Das Licht wird von den Schichten der Retina (s.o.) reflektiert und von einem Lichtdetektor aufgefangen. Auf diesem Weg entstehen Schnittbilder der Retina mit einer Auflösung von 3-7  $\mu\text{m}$ , und es können 3D – Bilder der Retina nachgestellt werden (Schlote et al. 2004; Tălu 2013).

Zu den Vorteilen der OCT im klinischen Alltag zählen ihre nicht-invasive schnelle Durchführung sowie die Möglichkeit, die OCT-Schnitte immer an exakt der gleichen Stelle auszuführen. Dadurch kann die Krankheitsentwicklung eindeutig beurteilt werden (Tălu 2013; Lommatzsch 2016). Staurenghi hat mit seinem Konsenspaper „Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment SD-OCT“ eine international einheitliche Nomenklatur für die anatomischen Merkmale der Netzhaut, wie sie in der SD-OCT zu sehen sind, eingeführt. Diese wurde von einem Gremium aus Retinaexperten, dem „International Nomenclature for Optical Coherence Tomography“ erstellt (Staurenghi et al. 2014).

Damit gelingt es, die retinalen Schichten korrekt zu klassifizieren.

In folgendem Abschnitt werden die für diese Arbeit wichtigsten Schichten der Netzhaut, wie sie in der SD-OCT zu sehen sind, anhand Abbildung 10 aufgelistet. Die hellen Bereiche der Retina in der SD-OCT werden als hyperreflektiv bezeichnet, die dunkleren Bereiche als hyporeflektiv. Das RPE und die Bruch'sche Membran sind mit der Nummer 1 gekennzeichnet. Bei der Bruch'schen Membran handelt es sich um eine hyperreflektive Schicht, die die Grenze zwischen Aderhaut und Netzhaut bildet. Bei der mit der Nummer 2 gekennzeichneten hyperreflektiven Schicht hat sich ein Gremium aus Retinaspezialisten auf den Terminus „Interdigitierende Zone“ geeinigt. In dieser Zone befinden sich die Außenglieder der Fotorezeptoren. Die darüber liegende hyperreflektive Bande (Nummer 3) wird ellipsoide Zone (englisch: ellipsoid-zone; EZ) genannt. Die EZ kann auch als IS/OS-Linie (englisch: IS/OS = inner segment/outer segment) bezeichnet werden, da man ursprünglich davon ausging, dass sich in diesem Bereich die Verbindung von innerem und äußerem Segment der Photorezeptoren befindet (Stalmans et al. 2013). Staurenghi et al. vermuten allerdings, dass es sich um das innere Segment der Photorezeptoren handelt. Die hohe Anzahl der Mitochondrien führt zu der ausgeprägten Hyperreflektivität in diesem Bereich (Staurenghi et al. 2014). Die Retina wird von einer speziellen Art retinaler Gliazelle gestützt, den sog. Müller-Zellen (Müller-Glia, Müller-Stützzelle). Diese Zellen reichen von der in Abbildung 10 mit der Nummer 4 gekennzeichneten äußeren Grenzmembran, wo sie mit den Zapfen und Stäbchen in Verbindung stehen, bis zur in Abbildung 10 mit der Nummer 11 gekennzeichneten inneren Grenzmembran (ILM), wo sie die Retina vom Corpus vitreum abgrenzen. (Sachsenweger 2003)

Die korrekte Bezeichnung der übrigen Schichten der Retina in der SD-OCT und ihrer Bestandteile kann aus Abbildung 10 entnommen werden.

## 2. Grundlagen

Abbildung 10: Anatomische Einteilung eines OCT-Schnittbildes der Retina (Esser et al. 2014; Staurenghi et al. 2014) (SD-OCT der Augenklinik München mit Beschriftung)



### 2.3.3.2. Multicolor-OCT, Fundusautofluoreszenz und Infrarotdarstellung

Eine Weiterentwicklung des Standard-OCTs ist das ebenfalls von Heidelberg Engineering entwickelte MultiColor-OCT. Dieses verwendet drei monochromatische Laserquellen, blau, grün und infrarot, mit jeweils unterschiedlicher Wellenlänge, um retinale Strukturen mit deren pathologischen Veränderungen hochauflösend dreidimensional darzustellen. Je nach Wellenlänge wird das Licht in unterschiedlichen Tiefen innerhalb der Netzhaut reflektiert, wodurch ein exaktes Bild der Netzhaut mit genauer Lokalisation einer vorliegenden Netzhautpathologie erzeugt wird. Mit der Entwicklung der mehrfarbigen OCT ist der Nachweis einer vitreomakulären Traktion für Augenärzte einfach geworden und epiretinale Membranen können sehr gut erkannt werden (Ghoghari et al. 2018). In Abbildung 11 ist ein Beispiel für eine MultiColor-OCT gegeben.

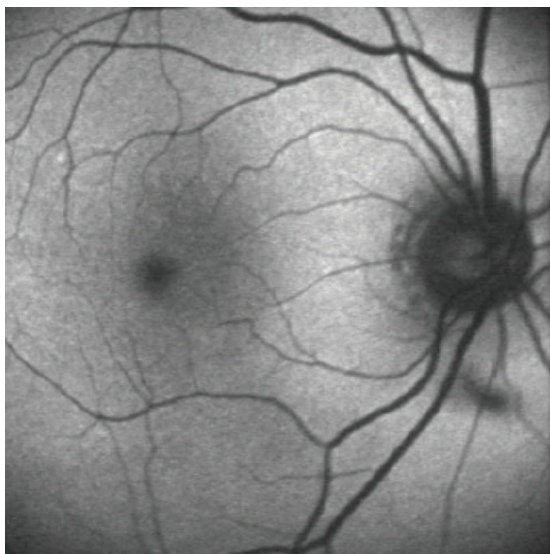
## 2. Grundlagen

Abbildung 11: MultiColor-OCT (Bild zur Verfügung gestellt durch Dr. Patrick Peters)



Ergänzend zur optischen Kohärenztomographie und der MultiColor-OCT kann die Autofluoreszenz (AF) zur retinalen Bildgebung eingesetzt werden. Die Autofluoreszenz nutzt die Eigenschaft von Lipofuscin, Licht zu emittieren. Lipofuscin ist das sich im retinalen Pigmentepithel befindliche Abbauprodukt der äußeren Photorezeptoren. Da im physiologischen Zustand in der Netzhaut das einfallende Licht emittiert wird, erscheint diese hell. Die Netzhautgefäße sowie der Nervus opticus erscheinen hingegen dunkel. Ursachen einer pathologischen Hyperfluoreszenz sind mithin ein verminderter Abbau von Lipofuscin durch das RPE oder eine altersbedingte Makuladegeneration. Ursachen für eine Hypofluoreszenz können beispielsweise ein Verlust des retinalen Pigmentepithels (RPE), intraretinale Flüssigkeit oder eine verminderte Konzentration des Lipofuscin im RPE sein (Bottoni et al. 2008; Sepah et al. 2014).

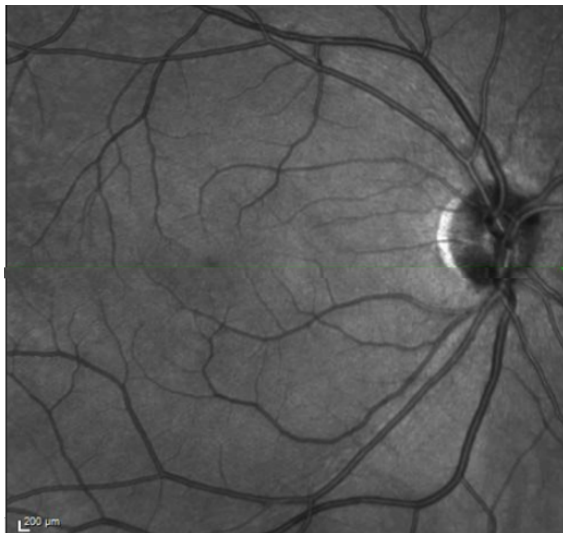
Abbildung 12: Fundusautofluoreszenzbildgebung (Bottoni et al. 2008)



## 2. Grundlagen

Eine weitere Möglichkeit zur optischen Darstellung der Retina ist die Infrarot- (IR-) Bildgebung. Bei dieser wird das für das menschliche Auge unsichtbare Infrarotlicht als Lichtquelle verwendet. Infrarotlicht wird in geringerem Maße durch Blut und Melanin absorbiert als das Licht des sichtbaren Spektrums, da es eine größere Wellenlänge besitzt als dieses. Folglich steht eine größere Lichtmenge für die Bilderzeugung zur Verfügung, sodass retinale Strukturen sehr gut abgebildet werden können. Einen besonderen Stellenwert nimmt die Infrarotbildgebung bei Patienten mit Medientrübungen wie einer Katarakt ein, da aufgrund der guten Eindringtiefe von Infrarotlicht auch bei diesen Patienten der Fundus gut abgebildet werden kann. Da Infrarotlicht unsichtbar ist, eignet sich dieses diagnostische Verfahren auch für Kinder oder lichtempfindliche Personen (Amit BJ, Jaya Prakash V, Muna B. 2015).

Abbildung 13: Infrarot- (IR-) Bildgebung (Bild zur Verfügung gestellt durch Dr. Patrick Peters)



## 2.4. Therapieoptionen bei vitreomakulärer Traktion

### 2.4.1. Beobachtendes Abwarten

Über spontane Lösungen der Traktionen wird in verschiedenen Studien berichtet. Allerdings sind die prozentualen Angaben dazu in der Literatur unterschiedlich. Maier et al. berichten von Werten zwischen 11- und 53% (Lommatzsch 2016; Weinand et al. 2009; Maier et al. 2016a). Da man kaum vorhersagen kann, wann und bei welchem Patienten es zu einer spontanen hinteren Glaskörperabhebung (HGA) kommt, wird der Patient standardmäßig 3 Monate überwacht (als „watchful waiting“ bezeichnet), bevor interveniert wird. Die Überwachung erfolgt mittels OCT-Kontrollen; jedoch muss der Patient hingewiesen werden, sich bei Symptomverschlechterung oder zunehmender Verzerrung im Amsler-Gitter umgehend in der Klinik zu melden, um den Zustand zu reevaluieren. Im Falle einer raschen Symptomverschlechterung sollte die Zeit des Watchful waiting verkürzt werden und entweder eine Behandlung mit Ocriplasmin oder

## 2. Grundlagen

eine Pars Plana Vitrektomie erfolgen, um irreversible Netzhautschäden zu vermeiden (Steel und Lotery 2013; Stefanini et al. 2014; Maier et al. 2016b).

### 2.4.2. Pharmakologische Vitreolyse

Zu Beginn der 70er Jahre versuchten Forschungsgruppen in den USA ein Mittel herzustellen, welches eine Lösung der vitreoretinalen Anheftungen bewirkt. Es wurden verschiedene intravitreal zu applizierende Substanzen getestet, darunter Hyaluronidase, Chondroitinase, Dispase und Kollagenase. Diese Substanzen erzielten jedoch entweder nicht den erwünschten Effekt oder waren retinotoxisch (Prospero Ponce et al. 2016; Syed und Dhillon 2013). Erst Anfang der 1990er Jahre wurde schließlich das im Blutplasma vorkommende Plasmin bei der Behandlung der anomalen hinteren Glaskörperabhebung (HGA) getestet (Bartz-Schmidt et al. 2013). Plasmin ist eine unspezifische Serin-Protease und besitzt die Eigenschaft, verschiedene Proteine und Peptide (auch die Anheftungen im Bereich der Netzhaut) zu spalten. Dennoch stießen die Wissenschaftler im Einsatz von Plasmin zur Behandlung der anomalen HGA schnell an ihre Grenzen. (Syed und Dhillon 2013; ThromboGenics NV). Zum einen ist Plasmin ein großes Protein (83 kDa) und kann deshalb nicht sehr gut in den Glaskörper und in das epiretinale Gewebe eindringen. Auch ist die Gewinnung von Plasmin aufwändig, da es aus dem menschlichen Blut isoliert und gereinigt werden muss. Ein weiterer Nachteil von Plasmin ist seine instabile Form, was seinen Einsatz zusätzlich limitiert (Stefanini et al. 2014; Syed und Dhillon 2013; ThromboGenics NV). Das belgische biopharmazeutische Unternehmen ThromboGenics löste diese Probleme, indem es das Molekül Ocriplasmin, welches ein Spaltprodukt des Plasmin ist und die gleichen Funktionen wie dieses erfüllt, produzierte.

Nachdem die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocriplasmin nachgewiesen und bestätigt wurden, wurde das Medikament am 17.10.2012 von der US Food and Drug Administration zur Behandlung der VMT in den USA zugelassen. Seit dem 13.03.2013 wird Ocriplasmin auch in der EU vermarktet und ist das erste und bis zum heutigen Stand einzige zugelassene Arzneimittel für die medikamentöse Behandlung der VMT mit oder ohne MF  $\leq 400 \mu\text{m}$  (ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH; BVA, DOG, Retinologische Gesellschaft; Alcon Laboratories Australia). Laut der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) ist Ocriplasmin dann indiziert, wenn die VMT mit in der OCT sichtbaren strukturellen Veränderungen der Netzhaut und mit visuellen Symptomen einhergeht. Dabei kann zusätzlich ein MF des Durchmessers  $\leq 400 \mu\text{m}$  vorliegen (Bartz-Schmidt et al. 2013; BVA, DOG, Retinologische Gesellschaft).

### 2.4.3. Pneumatische Vitreolyse

Eine ökonomische Methode zur Behandlung der vitreomakulären Traktion mit oder ohne Makulaforamen ist die pneumatische Vitreolyse. Der Patient erhält eine einmalige intravitreale Injektion eines

## 2. Grundlagen

Expansionsgases, welches die Lösung einer VMT sowie den Verschluss eines eventuell vorhandenen kleinen Makulaforamens bewirken soll. Zum Einsatz kommen im klinischen Setting die Gase Perfluorpropan (C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>) sowie Hexafluorid (SF<sub>6</sub>). Die Erfolgsraten der Traktionslösung liegen je nach Studie zwischen 60 und 100%, die Verschlussrate kleiner Makulaforamina zwischen 50 und 80% (Chan et al. 2017; Steinle et al. 2017).

### 2.4.4. Pars Plana Vitrektomie

Die Vitrektomie ist ein minimal-invasiv bei geschlossenem Bulbus transkonjunktival durchgeführter Eingriff, welcher das erste Mal von Machemer im Jahr 1971 beschrieben wurde (Maier et al. 2016b; Steel und Lotery 2013; Sachsenweger 2003). Unter „Vitrektomie“ versteht man die vollständige oder teilweise Entfernung des Glaskörpers. Sie ist dann indiziert, wenn keine Indikation für Ocriplasmin besteht, da das MF zum Beispiel die Größe von 400 µm Durchmesser oder die Adhäsion eine Länge von 1500 µm überschreitet oder die bereits stattgefundene pharmakologische Behandlung nicht erfolgreich war (Maier et al. 2016b; Bartz-Schmidt et al. 2013). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Pars-Plana-Vitrektomie eine sichere Methode mit guten anatomischen sowie funktionellen Ergebnissen darstellt. Dennoch kann es auch bei dieser Methode zu Komplikationen kommen. Zu den häufigsten gehören Kataraktbildung, Sekundärglaukom, Ausbildung einer ERM, Netzhautschäden wie Entstehung eines MF oder einer Ablatio retinae (Prospero Ponce et al. 2016; Sachsenweger 2003; Bottós et al. 2012; Esser et al. 2014; Schlote et al. 2004; Maier et al. 2016b).

## 2.5. Ocriplasmin (Jetrea®)

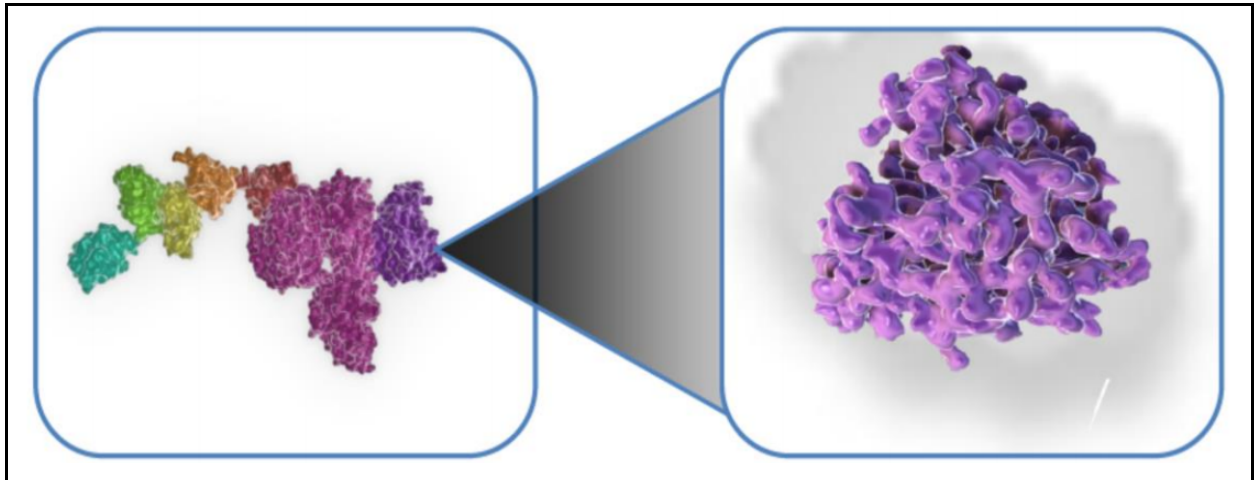
### 2.5.1. Chemische Struktur und Pharmakokinetik

Wie bereits erwähnt ist Plasmin das Vorläufermolekül von Ocriplasmin (ThromboGenics NV). Plasmin besteht aus einer schweren alpha-Kette und aus einer leichten, das aktive Zentrum enthaltenden beta-Kette. Wird die alpha-Kette von der beta-Kette abgespalten, erhält man das aus der beta-Kette bestehende Ocriplasmin, welches ein Molekulargewicht von 27,2 kDa aufweist. Ocriplasmin ist wesentlich leichter und stabiler als Plasmin (Plasmin: 83kDa vs. Ocriplasmin: 27 kDa), hat aber die gleichen enzymatischen Eigenschaften wie Plasmin (ThromboGenics NV). Zum einen wird durch die geringe Größe des Ocriplasmin ein leichtes Eindringen in den Glaskörper und in das epiretinale Gewebe ermöglicht, und zum anderen werden durch die höhere Stabilität des Ocriplasmin im Vergleich zu Plasmin der Transport sowie die Lagerung und Anwendung des Ocriplasmin vereinfacht (Stefanini et al. 2014; ThromboGenics NV). In Abbildung 14 ist die Tertiärstruktur des Plasmin sowie des Ocriplasmin dargestellt.



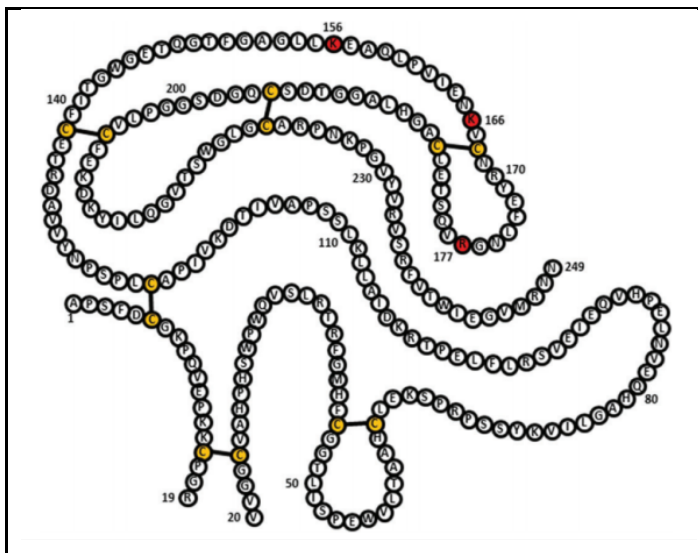
## 2. Grundlagen

Abbildung 14: Tertiärstruktur von Plasmin (links) und von Ocriplasmin (rechts) (ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH)



Betrachtet man die isolierte Primärstruktur des Ocriplasmin (Abbildung 15), so fällt auf, dass dieses aus einer kurzen, 19 Aminosäuren umfassenden Polypeptidkette besteht, die über zwei Disulfidbrücken mit einer 230 Aminosäuren langen Polypeptidkette verbunden ist. Es befinden sich 4 weitere Disulfidbrücken im Bereich der langen Kette, die das Molekül stabilisieren (ThromboGenics NV).

Abbildung 15: Primärstruktur von Ocriplasmin. Die Positionen der Disulfidbrücken sind eingezeichnet (Noppen et al. 2014)



Ocriplasmin unterliegt einem schnellen intravitrealen Abbau, wodurch die zeitliche Wirkdauer von Ocriplasmin im Auge begrenzt ist. Stalmans et al. und de Smet et al. untersuchten die Restaktivität von Ocriplasmin nach einer einmaligen intravitrealen Injektion von 125 µg. Beide kamen zu dem Ergebnis, dass die Konzentration von Ocriplasmin im Glaskörper rasch abfällt. Stalmans et al berichten von einer



## 2. Grundlagen

Restaktivität von zwischen  $< 25\%$  nach 2-4 h und  $< 5\%$  nach 24h. De Smet et al. kommen auf eine Restaktivität von  $< 2\%$  nach 24h und von  $< 0,6\%$  nach 72h. Allerdings wird von de Smet et al. beschrieben, dass eine minimale Restaktivität noch nach 16-42 Tagen nachzuweisen war, je nach Ort der Applikation des Ocriplasmins im Glaskörper. Der Abbau verläuft in Bereichen, in denen die Verflüssigung des Glaskörpers bereits stattgefunden hat, langsamer als dort, wo dies noch zu erfolgen hat. Die genauen Abbaumechanismen des Ocriplasmins im Glaskörper konnten bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht genau nachvollzogen werden. Man weiß, dass das alpha-2-Antiplasmin, das sowohl im Blut als auch in geringeren Mengen im Glaskörper vorhanden ist, das Ocriplasmin aufspalten kann. Eine wichtige Rolle spielen die autolytischen Eigenschaften des Ocriplasmins, die möglicherweise zu dessen Inaktivierung beitragen. Wird Ocriplasmin intravenös appliziert, so wird es nach wenigen Minuten durch alpha-2-Antiplasmin inaktiviert, sodass keine systemischen Nebenwirkungen zu erwarten sind. Demnach kann Ocriplasmin auch Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen intravitreal verabreicht werden, ohne dass man mit einer Nierenfunktions-bzw. Leberfunktionsbeeinträchtigung rechnen muss (Stalmans et al. 2013; Smet et al. 2012; European Medicines Agency).

### 2.5.2. Klinische Zulassungsstudien

In verschiedenen präklinischen und klinischen Studien, den sog. MIVI-trials, welche von ThromobGenics gesponsert, geplant und koordiniert wurden, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocriplasmin im menschlichen Organismus überprüft (Stefanini et al. 2014). Die zwei für die Zulassung von Ocriplasmin relevanten Studien sind die randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelblinden Phase III-Studien (TG-MV-006 und TG-MV-007), die sowohl in den USA (006 und 007) als auch in der EU (007) im Rahmen des MIVI-TRUST-Programms (Microplasmin vor Intravitreal Injection – Traction Release Without Surgical Treatment) durchgeführt wurden und deren Ergebnisse von Stalmans et al. im New England Journal of Medicine Volume 367 (2012) publiziert wurden (Stalmans et al. 2013). Eingeschlossen in die Studie waren insgesamt 652 Patienten mit symptomatischer VMT mit oder ohne MF, von denen 464 eine einmalige Injektion von  $125\text{ }\mu\text{m}$  Ocriplasmin und 188 ein Placebo erhalten hatten. Primärer Endpunkt der Studie war die Lösung der VMT nach Tag 28, sekundäre Endpunkte waren Verschluss des MF nach Tag 28, Anzahl der Patienten mit der Notwendigkeit einer Vitrektomie, Anzahl der Patienten mit Zunahme der BCVA um  $\geq 3$  ETDRS ohne Vitrektomie sowie Erfassung der Änderung der Lebensqualität der Patienten innerhalb von 6 Monaten mittels VFQ-25-Fragebogen. Hinsichtlich des primären Endpunkts konnten in der Ocriplasmin-Gruppe signifikant bessere Ergebnisse erzielt werden als in der Placebo-Gruppe (Lösen der VMT in der Ocriplasmin-Gruppe bei  $26,5\%$  vs.  $10,1\%$  in der Placebo-Gruppe;  $p < 0,001$ ). Während bei phakem Linsenzustand ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erfasst werden konnte (Lösen der VMT in der Ocriplasmin-Gruppe bei  $34,2\%$  vs.  $12,6\%$  in der Placebogruppe;  $p < 0,046$ ), war der Unterschied der

## 2. Grundlagen

Gruppen bei Pseudophakie nicht eindeutig signifikant (Lösen der VMT in der Ocriplasmin-Gruppe bei 13,4% vs. 3,8% in der Placebo-Gruppe;  $p < 0,051$ ). Weiterhin wurden die Gruppen bei Vorliegen einer ERM in Bezug auf das Eintreten einer HGA untersucht und verglichen. Während es sowohl in der Ocriplasmin-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe bei Vorliegen einer ERM selten zu einer HGA gekommen war (8,7% in der Ocriplasmin-Gruppe vs. 1,5% in der Placebo-Gruppe;  $p = 0,046$ ), konnten bei Fehlen einer ERM mit Ocriplasmin signifikant bessere Ergebnisse erzielt werden (Lösen der VMT in der Ocriplasmin-Gruppe bei 37,4% vs. 14,3% in der Placebo-Gruppe;  $p < 0,001$ ). Betrachtet man die sekundären Endpunkte, ist festzustellen, dass es bei Anwendung von Ocriplasmin nach 28 Tagen signifikant häufiger zu einem Verschluss der MF gekommen war, sofern diese  $< 400 \mu\text{m}$  waren (40,6% in der Ocriplasmin-Gruppe vs. 10,6% in der Placebo-Gruppe;  $p < 0,001$ ). Dass Ocriplasmin wirksamer war als das Placebo, ließ sich auch an der Anzahl der notwendigen Vitrektomien bestätigen. Diese lag in der Ocriplasmin-Gruppe bei 17,7%, in der Placebo-Gruppe bei 26% ( $p < 0,02$ ). Die Anzahl der Patienten mit einer Zunahme der BCVA um  $\geq 3$  ETDRS lag in der Ocriplasmin-Gruppe bei 12,3%, in der Placebo-Gruppe bei 6,4% ( $p < 0,008$ ), sodass sich die gute Wirksamkeit des Ocriplasmin bestätigte. Auch im Fragebogen VGQ-25 zur Lebensqualität konnte für die Ocriplasmin-Gruppe eine signifikant höhere Punktzahl ermittelt werden ( $p < 0,006$ ). Außerdem wurde nach subjektiven Nebenwirkungen (u.a. nach Mouches volantes, Photopsien, Schmerzen nach der Injektion) wie auch objektiven Nebenwirkungen wie z.B. Konjunktiva-Blutungen gefragt. Insgesamt kam man zu dem Ergebnis, dass Nebenwirkungen signifikant häufiger in der Gruppe aufgetreten waren, die Ocriplasmin erhalten hatten (68.4% in der Ocriplasmin-Gruppe vs. 53.5% in der Placebo-Gruppe ( $p < 0.001$ )) (BVA, DOG, Retinologische Gesellschaft; Stalmans et al. 2012).

### 2.5.3. Wirkung und Nebenwirkungen

Ocriplasmin wirkt sowohl im Bereich der vitreoretinalen Grenzfläche (VRGF) als auch im Bereich des Glaskörpers. Im Bereich der VRGF schwächt Ocriplasmin die vitreoretinalen Bindungen, indem es die Adhäsionsmoleküle Laminin und Fibronectin spaltet. Im Bereich des Glaskörpers aktiviert Ocriplasmin die endogene Matrix-Metalloproteinase-2 (= Gelatinase A), welche insbesondere das Kollagen IV spaltet, wodurch eine Verflüssigung des Glaskörpers bewirkt wird. Auf molekularer Ebene betrachtet spaltet Ocriplasmin die Arginin- und Lysin- Reste des Carboxylendes der Zielstrukturen. Auf diese Weise können sich die pathologischen Glaskörperanheftungen von der Netzhaut lösen, ohne Glaskörperrinden-Reste zu hinterlassen. Somit kann es zu einer vollständigen Glaskörperabhebung von der Netzhaut kommen und Makulaforamina können sich verschließen. Die durch die pathologischen Traktionen verursachten klinischen Symptome werden dadurch verbessert oder auch beseitigt (ThromboGenics NV; Stefanini et al. 2014; Syed und Dhillon 2013).

## 2. Grundlagen

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hat sich unter anderem mit den unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Ocriplasmin befasst und diese nach deren Häufigkeit aufgelistet. Bei mehr als einem von 10 Patienten ( $\geq 1/10$ ) treten Augenschmerzen, Bindehautblutungen und Mouches volantes (= Glaskörpertrübungen), die als „fliegende Mücken“ wahrgenommen werden können, auf. Als häufige Nebenwirkung ( $\geq 1/100$ ,  $< 10$ ) werden von der AkdÄ Sehverschlechterung (verminderte Sehschärfe oder verschwommenes Sehen), Netzhaut- oder Glaskörperblutungen, Netzhauteinrisse und Netzhautablösungen, Anstieg des intraokulären Drucks, Entstehung eines Makulaforamens, Metamorphopsien, Chromatopsie (= farblich veränderte Wahrnehmung der Umwelt), Photopsien (= Wahrnehmung von Blitzen), Photophobie (= Angst vor Licht), Makulaödem (= Ansammlung von Flüssigkeit im Bereich der Makula), Augenjucken und allgemein Augenbeschwerden genannt. Zu den gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) zählen vorübergehende Blindheit, Skotom (= Gesichtsfeldausfall), Miosis (= Engstellung der Pupille), Anisokorie (= ungleich große Pupillen), Subluxation der Augenlinse (= teilweise Lageveränderung der Augenlinse), Endophthalmitis (= Entzündung des Augeninneren) und Bindehautreizung (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)).

## 3. Patienten und Methoden

### 3.1. Studiendesign und Patientenkollektiv

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse aller Patienten, bei denen in der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München im Zeitraum von Juli 2013 bis Dezember 2016 eine therapeutische intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) von 125 µg Ocriplasmin (Jetrea®) durchgeführt wurde. Insgesamt wurden die Ergebnisse von 82 Augen von 82 Patienten ausgewertet. Bei 57 Patienten bestand eine isolierte vitreomakuläre Traktion (VMT), bei 25 Patienten zusätzlich zur VMT ein durchgreifendes Makulaforamen (MF). Die 25 MF konnten unterteilt werden in 17 kleine ( $< 250\text{ }\mu\text{m}$ ) und 8 mittelgroße ( $250\text{ }\mu\text{m} - 400\text{ }\mu\text{m}$ ) MF. Primär erfasste Messergebnisse waren die Anzahl der gelösten VMTs sowie der Verschlüsse der Makulaforamina. Sekundäre Messergebnisse waren die Veränderungen der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA), Veränderungen der Netzhautmorphologie in der OCT sowie subjektiv den Visus betreffende Nebenwirkungen. Außerdem wurde entsprechend der Studie nach Chatziralli et al. die Anzahl der positiven prädiktiven Faktoren (PPF) jedes Patienten ermittelt. Dazu zählen: (1) Alter  $< 65$  Jahre, (2) weibliches Geschlecht, (3) Phaker Linsenstatus, (4) Fehlen einer ERM, (5) Durchmesser des MF  $< 250\text{ }\mu\text{m}$ , (6) Länge der VMT  $< 1500\text{ }\mu\text{m}$  (Chatziralli et al. 2016b).

### 3.2. Einschluss- und Ausschlusskriterien

Alle Patienten, bei denen eine vitreomakuläre Traktion mit oder ohne Makulaforamen entsprechend der OCT-Kriterien nach Duker et al. diagnostiziert worden war und bei denen daraufhin eine intravitreale operative Medikamenteneingabe in den Glaskörper (IVOM) von 125 µg Ocriplasmin (Jetrea®, Alcon/Novartis, EU) durchgeführt wurde, wurden unabhängig von Alter, Geschlecht oder Linsenstatus, in die Studie aufgenommen (Duker et al. 2013). Es wurden die Daten derjenigen Patienten berücksichtigt, die eine minimale Nachbeobachtungszeit von mindestens 6 Monaten vorweisen konnten. Von den ursprünglich 98 Patienten, die Ocriplasmin erhalten hatten, wurden 16 Patienten aus der Studie auf Grund der zu kurzen Nachbeobachtungszeit von weniger als 6 Monaten ausgeschlossen.

### 3.3. Erhebung klinischer Daten

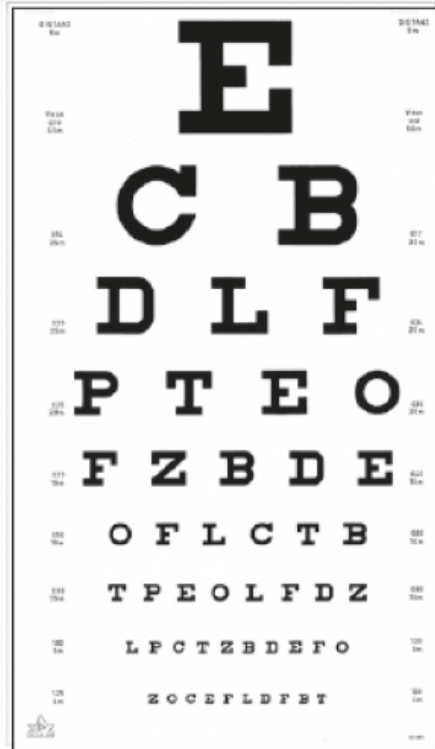
#### 3.3.1. Anamnese und klinisch ophthalmologische Untersuchung

Präoperativ erfolgte durch den jeweils behandelnden Arzt eine ausführliche Anamnese des Patienten. Es wurde nach der aktuellen Beschwerdesymptomatik, nach Augenerkrankungen des Patienten sowie den Ergebnissen bisheriger Augenuntersuchungen, nach Systemerkrankungen, nach der aktuellen Medikation (insbesondere Augenmedikation), nach bisher stattgefundenen Augenoperationen (u.a. IVOMs und

### 3. Patienten und Methoden

Katarakt-Operation) sowie nach Augenerkrankungen in der Familie gefragt. Danach erfolgte die klinische Untersuchung des Auges.

Abbildung 16: Beispiel für eine Sehprobentafel (Oculus Akademie 2019)



Zuerst wurde der bestkorrigierte Visus (BCVA) beider Augen seitengetrennt mit Sehprobentafeln (EDTRS) wie in Abbildung 16 dargestellt, bestimmt. Der Patient wurde unter Einhaltung des vorgeschriebenen Prüfabstands gebeten, die kleiner werdenden Buchstaben der Sehprobentafel vorzulesen. Dabei galt das 60%-Kriterium: wurden mindestens 60% der Buchstaben (mindestens 3 von 5 Zahlen) einer Zeile fehlerfrei erkannt, galt die Visusstufe als erkannt. Für die statistische Auswertung wurden die als Dezimalwert bzw. Snellen-Wert angegebenen Visuswerte in die logarithmische Skala logMAR (logarithm of minimum angle of resolution units) umgerechnet (siehe Tabelle 1). Alternativ zu Buchstaben können auch Zahlen, Bilder oder Symbole verwendet werden. Für die Berechnung der Sehschärfenveränderung im Zeitverlauf wurde in der vorliegenden Studie die logarithmische Skala verwendet.

### 3. Patienten und Methoden

Tabelle 1: Tabelle zur Umrechnung der Sehschärfe (links: Snellen fraction, Mitte: dezimales System, recht: logarithmisches System) (Quelle: Sehprobentafeln der LMU München)

Snellen fraction (20 ft)	Dezimal	logMAR
20/400	0,05	1,3
20/250	0,08	1,1
20/200	0,1	1,0
20/160	0,12	0,9
20/125	0,16	0,8
20/100	0,2	0,7
20/80	0,25	0,6
20/60	0,33	0,5
20/50	0,4	0,4
20/40	0,5	0,3
20/32	0,63	0,22
20/25	0,8	0,1
20/20	1,0	0,0
20/16	1,25	-0,1
20/12.5	1,6	-0,2
20/10	2,0	-0,3

Weitere klinische Untersuchungen, die bei jedem Patienten durchgeführt wurden, waren die Spaltlampenuntersuchung und die Augenspiegelung (Funduskopie/Ophthalmoskopie). Bei der Spaltlampenuntersuchung werden die Strukturen des vorderen Augenabschnitts (Konjunktiva, Kornea, Sklera, Lens, Iris und Corpus vitreum) mit Spaltlampe unter dem Spaltlampenmikroskop untersucht. Somit kann auch der Linsenstatus (Phakie oder Pseudophakie) des Patienten ermittelt und notiert werden. Bei der Funduskopie wird der hintere Augenabschnitt (Netzhaut) in Mydriasis überprüft. Der Augenarzt kann mittels Lichtquelle und Vergrößerungsglas sowohl die zentrale als auch die periphere Netzhaut einsehen und Veränderungen der Netzhaut feststellen. Zur Wahl stehen die direkte und die indirekte Funduskopie. Bei der direkten Funduskopie nähert sich der Untersucher dem Auge des Patienten auf ca. 10cm (siehe Abbildung 17 linkes Bild) und beleuchtet das Netzhautareal mit einer Lichtquelle, um dann den beleuchteten Fundus als aufrechtes Bild wahrzunehmen. Das Bild erscheint stark vergrößert, allerdings kann immer nur ein kleiner Ausschnitt der Netzhaut beleuchtet und betrachtet werden, sodass der Untersucher das Untersuchungsgerät schwenken muss, um weiter peripher liegende Netzhautbilder beurteilen zu können. Da die Untersuchung auf Grund der geringen körperlichen Distanz zwischen Arzt und Patient für beide unangenehm sein kann und besonders die Netzhautperipherie sehr schwer zu beurteilen ist, wird im klinischen Alltag die indirekte Ophthalmoskopie bevorzugt (Sachsenweger 2003). Bei der indirekten Ophthalmoskopie hält der Untersucher eine Sammellinse 2 – 10 cm vor das Auge des Patienten, wie in Abbildung 17 auf dem rechten Bild zu sehen ist. Im Abstand von ca 50 cm wird der Augenhintergrund des Patienten mit einer Lichtquelle beleuchtet und vom Untersucher betrachtet. Dieser

### 3. Patienten und Methoden

nimmt ein auf dem Kopf stehendes, seitenverkehrtes und auf das 2-6fache vergrößertes Fundusbild wahr. Mittels indirekter Ophthalmoskopie können weitere Bereiche der Netzhaut beurteilt werden, doch ist Erfahrung nötig, um die Untersuchung fehlerfrei ausführen zu können (Sachsenweger 2003).

Abbildung 17: Direkte Funduskopie (linkes Bild) sowie indirekte Funduskopie (rechtes Bild) (Sachsenweger 2003)



Zum Schluss erfolgte bei den Patienten eine Untersuchung mittels der Spektral-Domänen-Optischen Kohärenztomographie (= SD-OCT; Heidelberg Engineering, Heidelberg Deutschland), bei der auch das Multi-Color Modul der OCT zum Einsatz kam. Mit der bis auf 3-5  $\mu\text{m}$  hochauflösenden optischen Kohärenztomographischen Untersuchung gelang es, die Netzhaut (vor allem den Bereich um die Makula) in hoher Auflösung darzustellen, deren Anatomie zu beurteilen und Pathologien der Netzhaut aufzuzeigen (untersucht wurde auf vitreomakuläre Traktion, Makulaforamen, epiretinale Membran, EZ-Veränderungen, subretinale Flüssigkeit und Makulaödem). Diese einzelnen Schritte (Anamnese, Visusbestimmung, Spaltlampenuntersuchung, Funduskopie sowie SD OCT Untersuchung) wurden sowohl präoperativ als auch postoperativ durchgeführt. Die postoperativen Kontrolluntersuchungen erfolgten im Abstand von einer Woche, einem Monat, drei Monaten und sechs Monaten nach der Ocriplasmin-Injektion sowie im Rahmen einer letzten Nachuntersuchung durch die Ärzte der Augenklinik der Universität München.

#### 3.3.2. Datenerhebung

Es wurden die archivierten Operationsbücher ab Juli 2013 bis Dezember 2016 aller Patienten herausgesucht, die in diesem Zeitraum eine intravitreale Injektion von Ocriplasmin erhalten hatten. Die Namen der Patienten sowie Geburtsdatum und Datum der Ocriplasmin-Injektion wurden notiert und jedes

### 3. Patienten und Methoden

Studienauge erhielt eine eigene Zuordnungsnummer. Anschließend wurden im CAS- (Computeralgebrasystem) Programm zu jedem Patienten die Patientenakte ausgedruckt und die Befunde ausgewertet. Folgende Parameter wurden aus den Krankenakten in die Datenbank aufgenommen: Zuordnungsnummer, Behandlungsjahr (2013/ 2014/ 2015/ 2016), Geschlecht (weiblich/ männlich), Geburtsdatum, Linsenstatus (Phakie/ Pseudophakie) vor Ocriplasmin sowie bei der letzten Untersuchung, Diagnose (VMT ohne MF/ VMT mit MF < 250  $\mu$ m/ VMT mit MF 250  $\mu$ m – 400  $\mu$ m), betroffenes Auge (rechts/ links), Datum der intravitrealen Ocriplasmininjektion, bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) vor Ocriplasmin, 1 Woche, 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate nach Ocriplasmin sowie bei der letzten Untersuchung, Vitrektomie nach Ocriplasmin mit oder ohne Kataraktentfernung und anschließender Kunstlinsenimplantation, Datum der Vitrektomie, weitere ophthalmologische Erkrankungen (Diabetische Retinopathie, retinaler Venenverschluss und altersbedingte Makuladegeneration) sowie weitere intravitreale Medikamentenapplikationen (IVOMs) vor Ocriplasmin oder im Verlauf der Nachbeobachtungszeit.

#### 3.3.3. Patientenbefragung und Nachuntersuchung

Es erfolgte systematisch eine telefonische Patientenbefragung, bei der folgende Daten erfasst und in die Datenbank mit aufgenommen wurden: Auftreten sowie ggf. Dauer von Schmerzen nach Injektion, subjektiver Visusverlust, subjektive Visusverminderung, Dyschromatopsien, Metamorphopsien, Photopsien, weitere optische Wahrnehmungen und sonstige subjektive Nebenwirkungen durch Ocriplasmin. Alle Patienten konnten telefonisch erreicht werden und die dabei erfassten Daten wurden notiert.

Schließlich wurde allen Patienten, deren letzte Nachuntersuchung nach der Ocriplasmin-Injektion 6 Monate unterschritten hatte (36 Patienten), eine erneute augenärztliche Untersuchung angeboten. Insgesamt nahmen 20 Patienten den Termin zur Nachkontrolle wahr, sodass letztendlich von den 98 behandelten Patienten die Daten von 82 Eingang in die Studie fanden. Es erfolgte eine erneute Visusbestimmung sowie eine Untersuchung mit der OCT. Es wurde dasselbe Gerät wie bei den vorangehenden Untersuchungen verwendet. Anschließend wurde der Patient dem Oberarzt vorgestellt und die Befunde wurden besprochen.

#### 3.4. Analyse der optischen Kohärenztomographie

Die qualitative Auswertung der Daten aus der SD-OCT (Spectral-Domain OCT von Heidelberg Engineering) erfolgte unabhängig voneinander durch 2 Fachärzte. Insgesamt wurden die OCT-Volumenscan- als auch die Sternscan-Aufnahmen aller 82 Patienten im Zeitraum vor Ocriplasmintherapie, 1 Woche, 1 Monat, 3



### 3. Patienten und Methoden

Monate, 6 Monate nach Ocriplasmin sowie bei der letzten Untersuchung reevaluiert. Für alle Patienten wurde das gleiche SD-OCT-Gerät verwendet

Untersucht wurde die Netzhaut auf das Vorliegen einer VMT mit oder ohne MF. Mit Hilfe des OCT-Strecken tools der „Heidelberg Eye Explorer Software“ wurde manuell die Länge der Traktion (längste Glaskörperanheftung im Bereich der Retina) (siehe Abbildung 18a), sowie die Größe des Makulaforamens (im Bereich der größten Ausdehnung des MF die engste Stelle) (siehe Abbildung 18b) ausgemessen. Die Länge der längsten Glaskörperanheftung beträgt in Abbildung 18a 500  $\mu\text{m}$ , der kleinste Durchmesser des MF in Abbildung 18b beträgt 118  $\mu\text{m}$ .

Abbildung 18a: OCT-Aufnahme; Netzhaut eines Patienten mit vitreomakulärer Traktion. Die Länge des weißen Pfeils entspricht der Länge der längsten Glaskörperanheftung (LMU München)

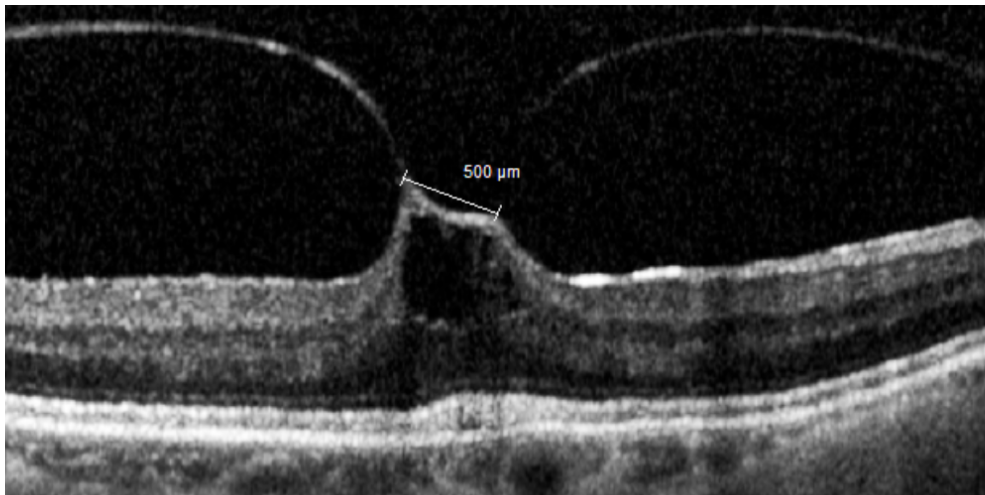
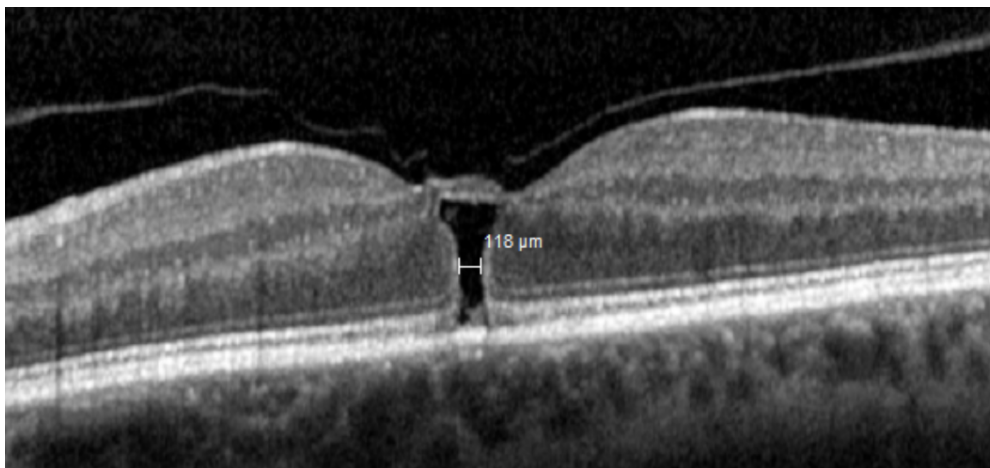


Abbildung 18b: OCT-Aufnahme; Netzhaut eines Patienten mit vitreomakulärer Traktion und einem durchgreifenden Makulaforamen. Die Länge des weißen Pfeils entspricht dem Durchmesser des Makulaforamens (LMU München)



### 3. Patienten und Methoden

MF und VMT wurden entsprechend der Klassifikation der IVTS-Group (International Vitreomacular Traction Study Group) eingeteilt nach der Länge der VMT in fokal ( $\leq 1500 \mu\text{m}$ ) oder weit ( $> 1500 \mu\text{m}$ ) sowie nach der Größe des Durchmessers der MF in klein ( $< 250 \mu\text{m}$ ), mittelgroß ( $250 \mu\text{m} - 400 \mu\text{m}$ ) oder groß ( $> 400 \mu\text{m}$ ) (Duker et al. 2013).

Folgende pathologischen Veränderungen der Netzhaut wurden in die Datenbank mit aufgenommen: Vorhandensein von subretinaler Flüssigkeit (ja/nein), Vorliegen einer ERM (ja/nein), Unregelmäßigkeiten in der ellipsoiden Zone der Netzhaut (ja/nein), Bestehen eines ausgeprägten Makulaödems (ja/nein), sowie Vorhandensein einer Zyste im Bereich der Glaskörperanheftung (ja/nein). Weitere Auffälligkeiten oder pathologische Veränderungen in der OCT (wie z.B. multifokale Anheftungen oder Netzhautablösung) wurden notiert und die ophthalmologischen Grunderkrankungen (wie exsudative altersbedingte Makuladegeneration (AMD), nicht exsudative AMD, diabetisches Makulaödem, nicht-proliferative diabetische Retinopathie, retinaler Gefäßverschluss) wurden anhand der OCTs dokumentiert. Schließlich wurde erfasst, ob es zu einem Verschluss des MF bzw. zum Lösen der VMT gekommen war (ja/nein) und falls ja, wurde der Zeitpunkt des Auftretens notiert (in Tagen nach der Injektion).

## 3.5. Behandlungsmethoden

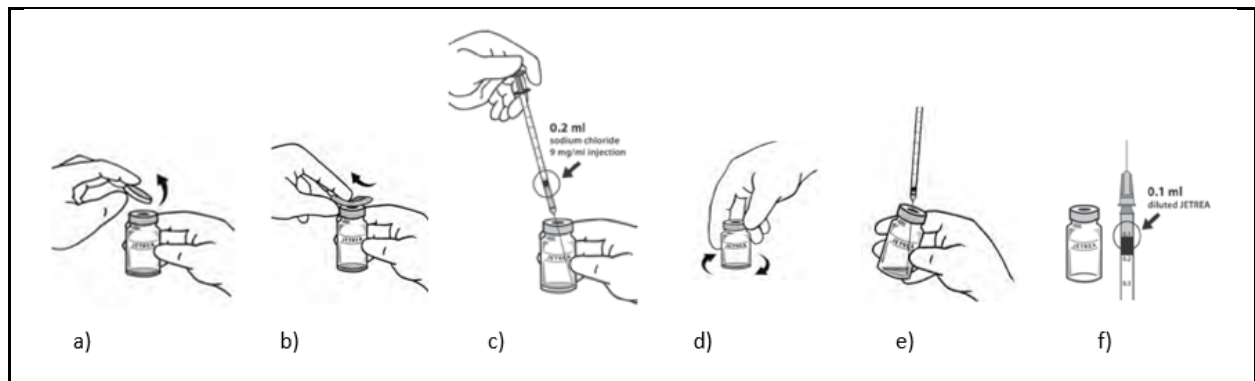
### 3.5.1. Ocriplasmin (Jetrea®)

#### 3.5.1.1. Herstellung und Lagerung

Ocriplasmin wird in DNA-Rekombinationstechnik aus Microplasminogen in einem *Pichia pastoris*-Expressionssystem von ThromboGenics gentechnisch hergestellt (Prospero Ponce et al. 2016; Syed und Dhillon 2013; ThromboGenics NV). Durch die gentechnische Herstellung des Ocriplasmin kann dem Patienten ein steriles Medikament garantiert werden. Es besteht keine Gefahr der Kontamination durch das Medikament (Stefanini et al. 2014, ThromboGenics NV). Ocriplasmin, eine sterile, farblose und klare Flüssigkeit, ist in einem Einmalgläschen à 0,2 ml erhältlich. Dieses enthält außer den 0,5 mg Ocriplasmin 0,21 mg Zitronensäure, 0,75 mg Mannitol, 0,75 mg Natriumhydroxid sowie Wasser. Ocriplasmin muss bei  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$  gelagert werden, damit es seine Funktion nicht verliert (ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH). Wird diese Vorschrift eingehalten, ist Ocriplasmin 3 Jahre lang haltbar (European Medicines Agency).

### 3.5.1.2. Zubereitung der Ocriplasmin-Injektion

Abbildung 19: Anweisungen zur Zubereitung der Ocriplasmin-Injektion (Alcon Laboratories Australia)

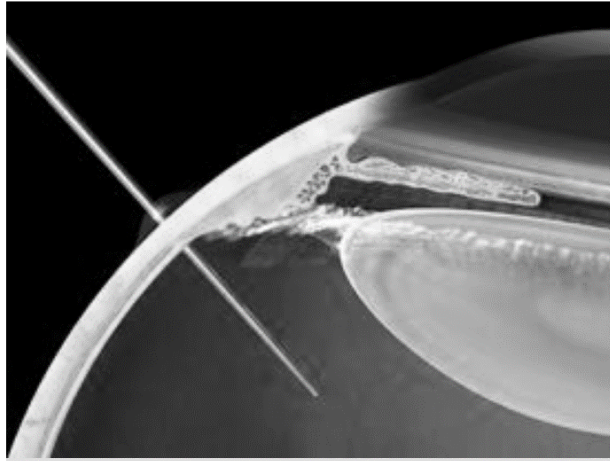


In Abbildung 19 werden die verschiedenen Schritte, die zur Zubereitung der Ocriplasmin-Injektion befolgt werden müssen, aufgezeigt. Da es sich um einen invasiven Eingriff handelt, muss sowohl die Vorbereitung der Injektionslösung als auch die Durchführung der Injektion unter streng sterilen Bedingungen erfolgen.

1. Glasfläschchen (Phiole) aus dem Gefrierschrank nehmen und ca. 2 Minuten bei Raumtemperatur vollständig auftauen lassen.
2. Entfernen der Polypropylen-Schutzkappe von dem Glasfläschchen (a) und Desinfizieren der Oberfläche des Glasfläschchens mittels Desinfektionstuch (b).
3. Applikation von 0,2 ml 0,9%iger steriler Natriumchlorid-Lösung mittels steriler Nadel in das Glasfläschchen (c) und Vermischen der Flüssigkeiten durch leichtes Schwenken des Glasfläschchens (d). Bei Inspektion der Flüssigkeit muss diese klar und farblos sein und darf keine sichtbaren Partikel enthalten.
4. Mit neuer steriler Nadel Entnahme des gesamten Inhalts aus dem Glasfläschchen (e).
5. Erneutes Ersetzen der Nadel und vorsichtiges Entfernen der Luft aus der Injektionsspritze. Am Ende sollten genau 0,1 ml Flüssigkeit (0,125 mg Ocriplasmin) in der Injektionsspritze enthalten sein (f).
6. Daraufhin ohne Zeitverzögerung Applikation der Lösung in den Glaskörper. Das Glasfläschchen sowie die Injektionsspritze sind einmal zu verwenden und müssen anschließend verworfen werden. Die derzeitigen Kosten einer einmaligen Ocriplasmin-Injektion liegen bei 3829,84 € (Alcon Laboratories Australia; Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)).

### 3.5.1.3. Durchführung der intravitrealen Injektion

Abbildung 20: Schematische Darstellung der Durchführung einer intravitrealen Injektion (Jaissle et al. 2005)



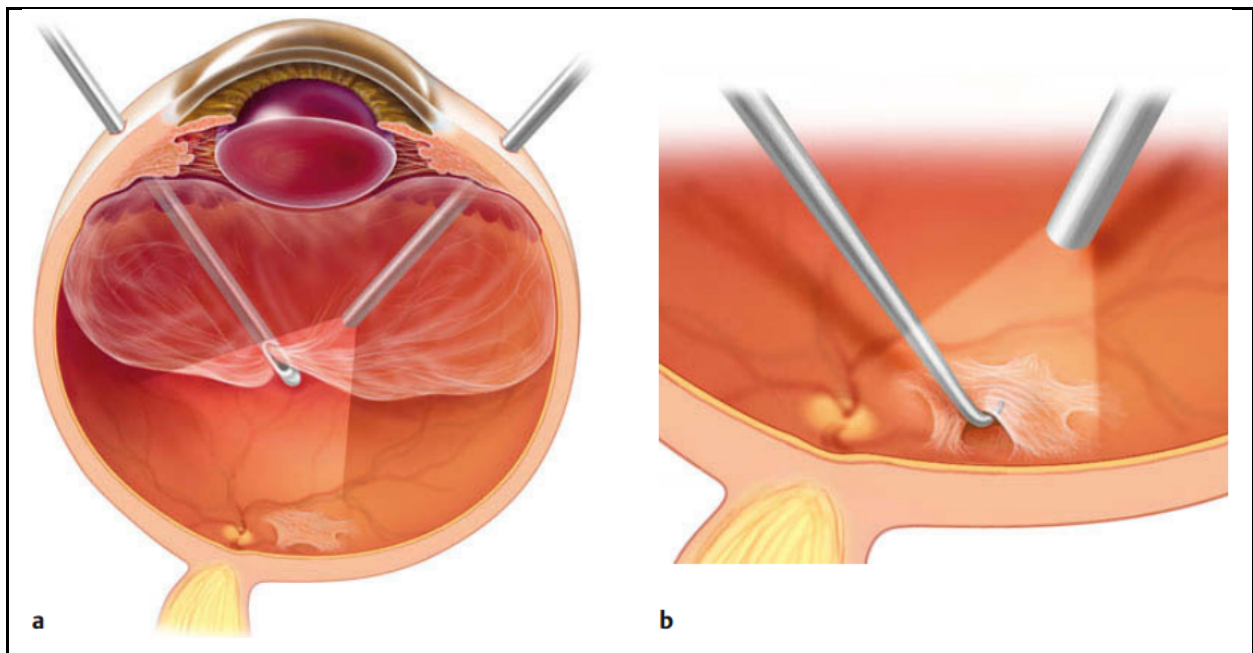
Die Intravitreale Medikamentenapplikation (IVOM = Intravitreale operative Medikamentengabe) ist ein minimalinvasiver Eingriff, der entsprechend der Standard-Empfehlung der deutschen Augenarztverbände DOG und BVA in einem Operationssaal unter sterilen Bedingungen in Lokalanästhesie durchgeführt wird (Bartz-Schmidt et al. 2013). Es wird im Bereich der Pars-Plana (3,5-4,00 mm Limbusabstand sowohl bei phaken als auch bei pseudophaken Augen) eine maximal 12 Millimeter lange, hauchdünne Nadel (Durchmesser: 27-30 Gauge) 6-7 mm tief in den Augapfel eingeführt, wie in Abbildung 20 schematisch dargestellt (Jaissle et al. 2005; UK-Erlangen).

Durch diese Nadel wird im Anschluss das Medikament (in unserem Beispiel: 0,125 mg Ocriplasmin einmalig) in den hinteren Bereich des Glaskörpers (Corpus vitreum – deswegen die Bezeichnung: „intravitreal“) appliziert. Aufgrund des dünnen Durchmessers der Kanüle verschließt sich die Einstichöffnung spontan nach Entfernen der Nadel. Die Patienten wurden entlassen, sofern in den nächsten 30 Minuten der Augeninnendruck < 25 mmHg war und der Patient keine okulären Beschwerden hatte.

Die intravitreale Injektion ist eine sichere und schmerzfreie Behandlungsmethode. Dennoch besteht auch bei einem minimalinvasiven Eingriff ein gewisses Risiko für Komplikationen. Zu den wichtigsten Komplikationen zählen 2-3 Tage anhaltende Sehverschlechterung, Erhöhung des Augeninnendrucks, Endophthalmitis durch Verschleppung von Keimen, Glaskörperblutungen, allergische Reaktion durch Medikamentenunverträglichkeit mit im Extremfall anaphylaktischem Schock, Verletzung okulärer Strukturen mit irreversiblen Visusverlust (UK-Erlangen; BVO und DOG).

### 3.5.2. Pars-Plana Vitrektomie

Abbildung 21: Schematische Darstellung der Durchführung einer Vitrektomie (Esser et al. 2014)



- a) Entfernen des Glaskörpers mittels Saugschneidegerät
- b) Entfernen einer epiretinalen Membran (= „Membrane Peeling“)

Bei einigen Patienten wurde im Verlauf der Nachuntersuchungen eine Vitrektomie durchgeführt.

Die Durchführung der Vitrektomie erfolgt entweder in örtlicher Betäubung des Auges oder unter Narkose des Patienten. Der Operateur verschafft sich über ein Operationsmikroskop und einer zuvor auf der Kornea des Patienten platzierten Kontaktlinse Einblick in das Augeninnere (Esser et al. 2014). Über einen 3-Port-Zugang, bestehend aus einem Saug-Schneidegerät (Vitrektom), einem beleuchtenden Instrument (Fiberoptik) und einer Infusionskanüle, die alle jeweils einen Durchmesser von 1mm aufweisen, gelangt er im Bereich der Pars Plana in das Auge und zerkleinert und entfernt mit Hilfe des Saug-Schneidegerätes unter dem Operationsmikroskop sukzessiv den Glaskörper (siehe Abbildung 21a).

Anschließend wird die innere Grenzmembran (ILM) mittels Brilliant Blau, einer speziellen Färbelösung (BB; Brilliant Peel, 0,025% brilliant blue G Fluoron GmbH, Neu-Ulm, Germany; oder Membrane Blue Dual, 0,15% trypan blue, 0,025% brilliant blue G, 4% polyethylene glycol, DORC, Düsseldorf, Germany) angefärbt, sodass sowohl ILM als auch vorliegende epiretinale Membranen mit einer Pinzette von der Netzhaut entfernt werden können. Dieser Vorgang wird als „Membrane Peeling“ bezeichnet (Sachsenweger 2003) (siehe Abbildung 21b) und soll der Entstehung einer epiretinalen Membran entgegenwirken (Gandorfer et al. 2012).

Zum Schluss erfolgt die Tamponade des Bulbus mittels physiologischer Ringerlösung, Gas oder Silikonöl. Während Gas und Flüssigkeit mit der Zeit vollständig vom Auge durch neu produziertes Augenwasser ersetzt werden und somit im Auge belassen werden können, muss Silikonöl nach ca. 3 Monaten in einer erneuten Intervention entfernt werden. Besteht vor der Vitrektomie ein phaker Linsenzustand, so wird im Anschluss an die Vitrektomie prophylaktisch ein Austausch der Linse durch eine Kunstlinse durchgeführt, um die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Katarakt postoperativ zu minimieren.

### 3.6. Datenauswertung:

Zu Beginn erfolgte die Beschreibung der Baseline-Charakteristika des Patientenkollektivs, anschließend die Analyse der Messergebnisse.

Es wurden Gruppen gebildet, die hinsichtlich funktioneller (Visusentwicklung) und morphologischer Gesichtspunkte (Traktionslösung sowie Foramenverschluss) miteinander verglichen wurden. Folgende Gruppen waren inbegriffen:

- Patienten mit isolierter VMT (57 Augen) versus Patienten mit VMT bei vorhandenem Makulaforamen (25 Augen)
- Patienten mit durch Ocriplasmin-Injektion gelöste Traktion (45 Augen) versus ungelöste Traktion (37 Augen)
- Patienten mit durch Ocriplasmin-Injektion verschlossenem Makulaforamen (8 Augen) versus unverschlossenem MF (17 Augen)
- Patienten mit Behandlungserfolg (31 Augen) versus Patienten ohne Behandlungserfolg (51 Augen). Ein Behandlungserfolg bei isolierter VMT liegt vor, wenn die Traktion durch die Ocriplasmin-Injektion gelöst ist, bei vorhandenem Makulaforamen, wenn dieses durch die Ocriplasmin-Injektion verschlossen ist.
- Patienten mit stattgefundenener Vitrektomie (36 Augen) versus nicht stattgefundenener Vitrektomie (46 Augen)
- Patienten verglichen nach der Anzahl ihrer positiven prognostischen Faktoren (0-6)

Es wurden Art und Dauer der subjektiv empfundenen Nebenwirkungen und objektiv in der OCT gemessene Netzhautveränderungen bestimmt. Beide Parameter wurden in folgenden Gruppen miteinander verglichen:

- Patienten mit isolierter VMT (57 Augen) versus Patienten mit VMT bei vorhandenem Makulaforamen (25 Augen)
- Patienten mit gelöster Traktion (45 Augen) versus ungelöster Traktion (37 Augen)
- Patienten mit verschlossenem MF (8 Augen) versus unverschlossenem MF (17 Augen)

In der Diskussion erfolgte der Vergleich der Ergebnisse mit den Ergebnissen aus der Zulassungsstudie sowie anderen bisher veröffentlichten Studien. Zudem wurde auf die Wirksamkeit von Ocriplasmin im Vergleich zu anderen Therapieoptionen eingegangen.

## 3.7. Statistische Auswertung

Alle Daten wurden in die Datenbank SPSS® IBM® Statistics 23.0 Software (SPSS Inc., IBM Software Group. Chicago, Illinois, USA. 2015) eingetragen und analysiert. Zur Beschreibung von Häufigkeiten wurden der Mittelwert, die Standardabweichung sowie der Median berechnet. Wahrscheinlichkeiten wurden in Prozent angegeben.

Bei der graphischen Darstellung der Ergebnisse kamen verschiedene Diagramme zum Einsatz:

- Säulen- und Kreisdiagramme: Zur übersichtlichen Darstellung von Häufigkeitsverteilungen.
- Liniendiagramme (bzw. Kurvendiagramme) zur Verlaufsbeurteilung
- Organigramm: Schaubild, das in Form von Kästchen und Pfeilgrafiken ebenfalls einen Verlauf erläutert.

Zur Überprüfung der Signifikanz wurden die nachfolgend aufgelisteten Tests durchgeführt. Dabei galten p-Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant:

- Exakter Test nach Fisher: Vergleich von zwei Variablen auf ihre Unabhängigkeit
- Mann-Whitney-U-Test: nichtparametrischer Test zum Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben mit nicht-normalverteilten Daten
- Wilcoxon-Test: nichtparametrischer Test zum Vergleich von verbundenen Stichproben
- Kruskal-Wallis-Test: parameterfreier Test zum Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben hinsichtlich einer mindestens ordinalskalierten Variablen.
- Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman: nichtparametrische Messung des Zusammenhangs zweier Datensätze:

-1 spricht für eine perfekte negative Korrelation,

+1 für eine perfekte positive Korrelation und

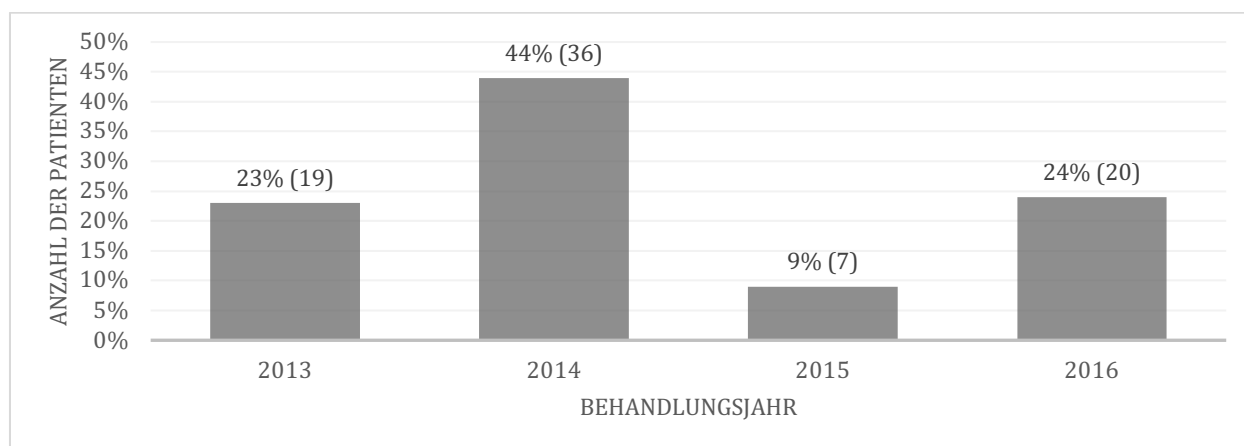
0 spricht für keine vorhandene Korrelation.

## 4. Ergebnisse:

### 4.1. Auswertung der Daten bei Erstvorstellung

Im Zeitraum von Juli 2013 bis Dezember 2016 wurden insgesamt 82 Augen von 82 Patienten mit Ocriplasmin behandelt. In den Jahren 2013 und 2014 waren es insgesamt 55 behandelte Augen, in den zwei darauffolgenden Jahren (2015 und 2016) 27.

Diagramm 1: Behandlungsjahr



#### 4.1.1. Allgemeine Patientencharakteristika

In Tabelle 2 sind die allgemeinen Patientencharakteristika Geschlecht, Alter, behandeltes Auge, Sehschärfe sowie Linsenstatus vor der Ocriplasmin-Injektion, Zeitdauer der Nachuntersuchung sowie retinale Komorbiditäten aufgelistet.

Tabelle 2: Allgemeine Patientencharakteristika

<b>Geschlecht</b> (weiblich)	53 (65%)
<b>Alter</b> [Jahre]	
- Mittelwert $\pm$ SD (Median; Min – Max)	72 $\pm$ 10 (73; 50 – 90)
<b>Behandeltes Auge</b> (rechts)	31 (38%)
<b>Bestkorrigierte Sehschärfe</b> [logMAR] Mittelwert $\pm$ SD (Median)	0,45 $\pm$ 0,23 (0,45)
<b>Linsenstatus</b> (Phakie) - Vor Ocriplasmin	55 (67%)
<b>Epiretinale Membran</b>	28 (35%)
<b>Zeitdauer der Nachuntersuchungen</b> [Monate]	
Mittelwert $\pm$ SD (Median; Min – Max)	14 $\pm$ 9 (10; 6 – 32)
<b>Retinale Komorbiditäten</b>	29 (35%)
- Diabetische Retinopathie	3 (4%)
- Altersbedingte Makuladegeneration	24 (29%)
- Retinaler Venenverschluss	2 (2%)

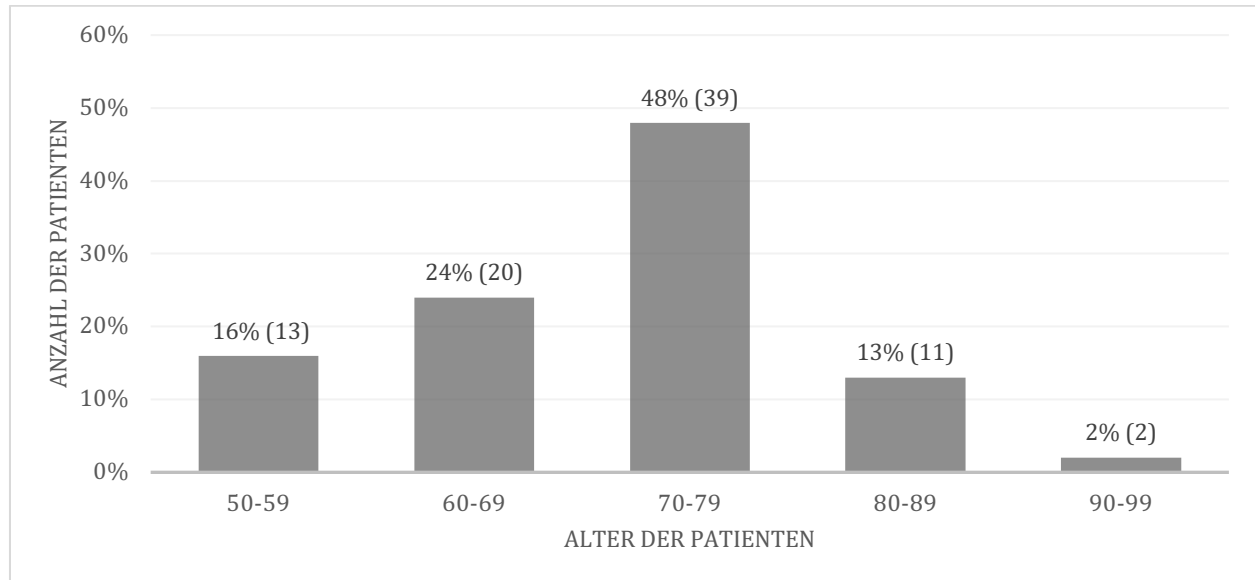
SD Standardabweichung



#### 4. Ergebnisse

29 (35%) Patienten waren männlich, 53 (65%) Patienten weiblich. Das Alter der Patienten bei Erstvorstellung lag im Median bei 73 Jahren (Mittelwert  $72 \pm 10$ ). Der jüngste in die Studie aufgenommene Patient war 50 Jahre alt, der älteste 90. Aus den in Diagramm 2 dargestellten Altershäufigkeiten wird deutlich, dass die Gruppe der zwischen 70 und 90-Jährigen die größte Untersuchungsgruppe stellt.

Diagramm 2: Altersverteilung der Studienpopulation nach Alter

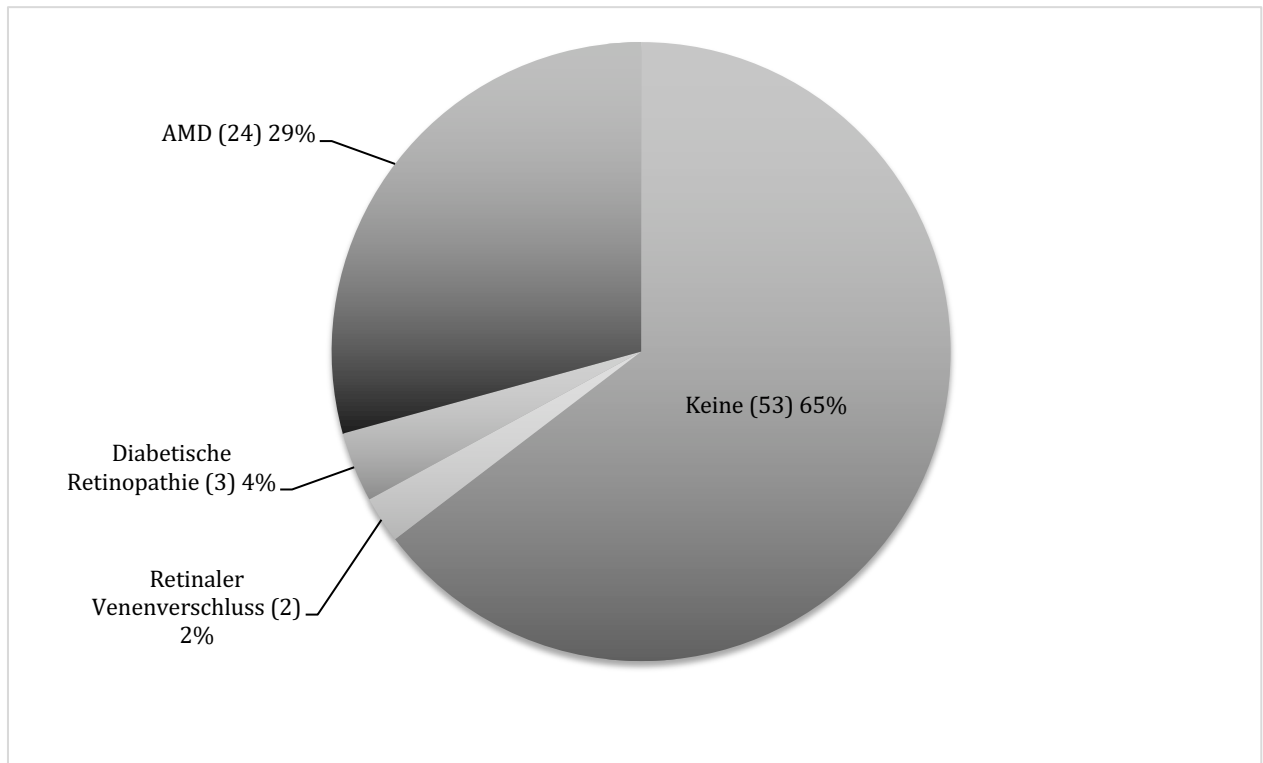


In 31 (38%) Fällen wurde das rechte Auge behandelt, in 51 (62%) Fällen das linke Auge. Die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe (BCVA) lag bei  $0,45 \pm 0,23$  logMAR (Median: 0,45 logMAR). Von den 82 Patienten waren 55 (67%) phak und 27 (33%) pseudophak, 28 (35%) Patienten hatten zu Beginn der Behandlung eine epiretinale Membran. Die Dauer des Follow-Up reichte von 6 Monaten bis 32 Monate nach Ocriplasmin-Injektion bei einem Medianwert von 10 Monaten (Mittelwert  $14 \pm 9$  Monate).

An Komorbiditäten wurden folgende Häufigkeiten ermittelt: 3 Patienten (4%) hatten eine diabetische Retinopathie (davon zwei mit vorhandenem Makulaödem), 24 Patienten (29%) eine altersbedingte Makuladegeneration (davon 10 eine exsudative und 14 eine nicht-exsudative) und 2 Patienten (2%) hatten in ihrer Vorgeschichte bereits einen retinalen Venenverschluss (davon ein Zentralvenen- und ein peripherer Venenverschluss). Bei 29 (35%) Patienten war folglich eine retinale Vorerkrankung bekannt, lediglich 53 Patienten (65%) hatten bis auf die VMT mit oder ohne MF keine weiteren retinalen Auffälligkeiten, wie dem Diagramm 3 zu entnehmen ist.

## 4. Ergebnisse

Diagramm 3: Anzahl und Verteilung retinaler Komorbiditäten



AMD Altersbedingte Makuladegeneration

### 4.1.2. Diagnose vor Therapie

In Tabelle 3 werden die Diagnosen der Patienten vor Behandlung mit Ocriplasmin dargestellt.

Bei allen 82 Patienten (100%), die in die Studie eingeschlossen waren, konnte an Hand der optischen Kohärenztomographie (OCT) eine vitreomakuläre Traktion (VMT) der Länge  $495 \pm 505 \mu\text{m}$  (Median:  $406 \mu\text{m}$ ) diagnostiziert werden. Bei 57 Augen (70%) trat die VMT isoliert auf, wobei die Länge der Anheftung im Median bei  $467 \mu\text{m}$  lag (Mittelwert:  $552 \pm 568 \mu\text{m}$ ) mit einer Spanne von  $51 \mu\text{m}$  bei der kleinsten bis  $3829 \mu\text{m}$  bei der größten Anheftung. Bei 79 Augen (96%) betrug die Länge der Adhäsion  $\leq 1500 \mu\text{m}$ , bei den übrigen 3 Augen (4%)  $> 1500 \mu\text{m}$ .

#### 4. Ergebnisse

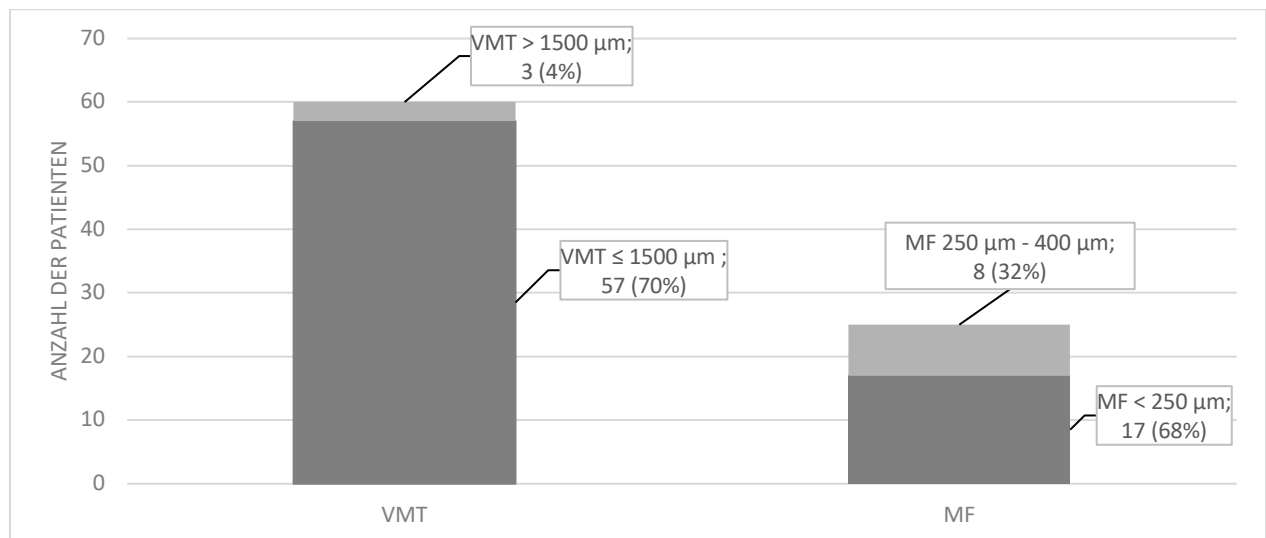
Tabelle 3: Daten bei Erstvorstellung

	Alle Patienten (n = 82)	Isolierte VMT (n = 57)	Makulaforamen (n = 25)	P-Wert <sup>a</sup>
<b>Länge der VMT</b>				
- VMT ≤ 1500 µm	79 (96%)	54 (95%)	25 (100%)	
- VMT > 1500 µm	3 (4%)	3 (5%)	0 (0%)	0,22
<b>Länge der VMT [µm]</b>				
- Mittelwert ± SD (Median; Min – Max)	495 ± 505 (406; 51 – 3829)	552 ± 568 (467; 51 – 3829)	364 ± 288 (305; 95 – 1261)	
<b>Durchmesser des MF</b>				
- MF < 250 µm		-	17 (68%)	
- MF 250 – 400 µm		-	8 (32%)	
<b>Durchmesser des MF [µm]</b>				
- Mittelwert ± SD (Median; Min – Max)		- -	202 ± 91 (195; 50 – 397)	

VMT vitreomakuläre Traktion; MF Makulaforamen; SD Standardabweichung; <sup>a</sup> Mann-Whitney-U-Test

In 25 Fällen (30%) wurde zusätzlich zur VMT ein durchgreifendes Makulaforamen (MF) festgestellt. Diese 25 Makulaforamina konnten unterteilt werden in 17 (68%) kleine MF (< 250 µm) und 8 (32%) mittelgroße MF (250 – 400 µm). Der Durchmesser der Makulaforamina lag im Median bei 195 µm (Mittelwert: 202 ± 91 µm) und umfasste den Bereich von 50 µm bis 397 µm. Die Länge der vitreomakulären Traktion bei vorhandenem Makulaforamen betrug im Median 305 µm (Mittelwert: 364 ± 288 µm). Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Länge der Traktion zwischen der Gruppe mit isolierter VMT und der Gruppe mit VMT und vorliegendem Makulaforamen (p = 0,22).

Diagramm 4: Bestehende Diagnosen



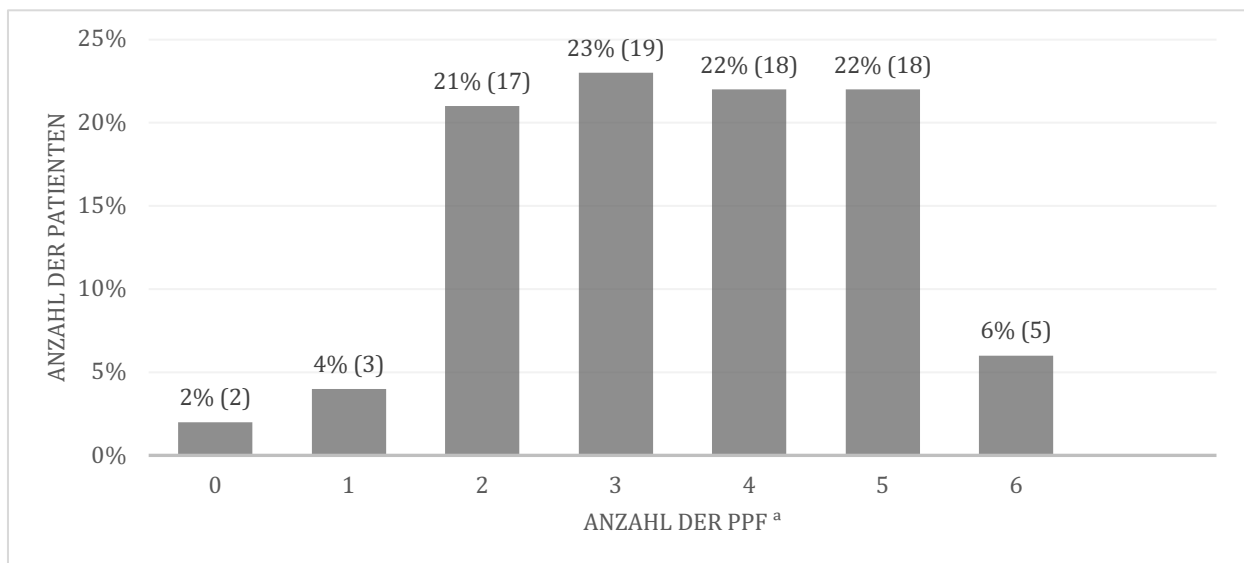
VMT Vitreomakuläre Traktion, MF Makulaforamen

## 4. Ergebnisse

### 4.1.3. Positive prädiktive Faktoren

Für die Auswertung der Studie wurden positiv prädiktive Faktoren (PPF) bestimmt, zu welchen (1) Alter < 65 Jahre, (2) weibliches Geschlecht, (3) Phaker Linsenstatus, (4) Fehlen einer epiretinalen Membran, (5) Durchmesser des Makulaforamens < 250 µm, (6) Länge der vitreomakulären Traktion < 1500 µm zählen (Chatziralli et al. 2016b). Anschließend wurden die Patienten in sechs Gruppen, wie aus Diagramm 5 zu entnehmen ist, nach Anzahl der positiv prädiktiven Faktoren eingeteilt.

Diagramm 5: Anzahl der positiven prädiktiven Faktoren (PPF) in der Studienpopulation



PPF Positive prädiktive Faktoren

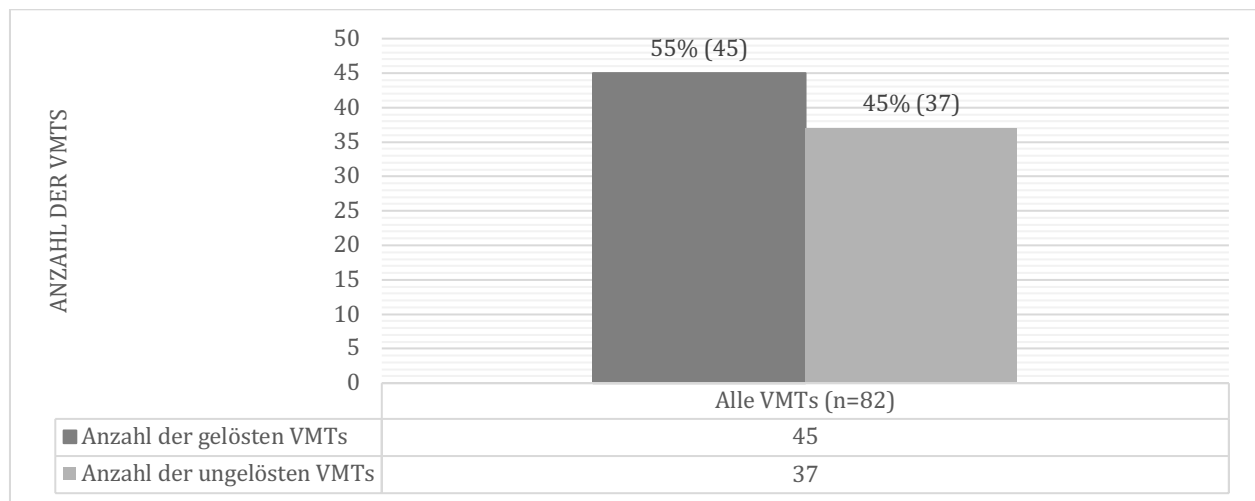
<sup>a</sup> Positive prädiktive Faktoren (PPF) definiert nach Chatziralli et al. (Chatziralli et al. 2016b)

### 4.2. Auswertung der Daten nach der intravitrealen Injektion von Ocriplasmin

#### 4.2.1. Lösen der vitreomakulären Traktion

Insgesamt kam es bei 45 Augen (55%) im Laufe des Follow-Up zu einer nicht durch Vitrektomie herbeigeführten Lösung der Traktion, wie in Diagramm 6 dargestellt.

Diagramm 6: Anzahl der nicht-chirurgisch gelösten Traktionen sowie der ungelösten Traktionen in der Studienpopulation

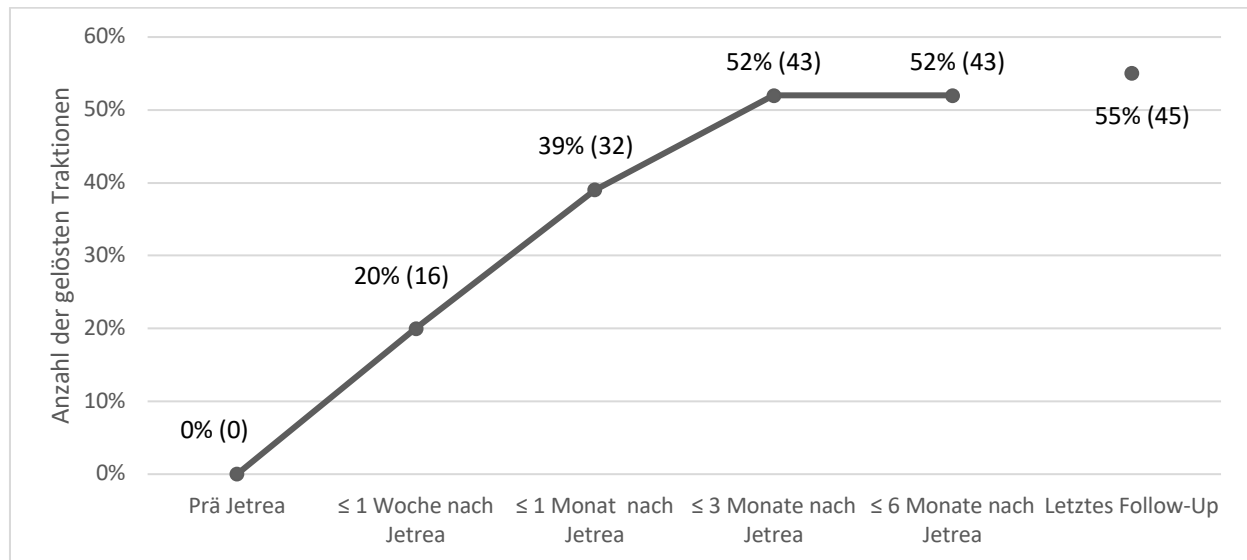


#### VMTs Vitreomakuläre Traktionen

Am Tag nach der Injektion waren bereits 10% (8/82) aller Traktionen gelöst. Nach einer Woche waren es 20% (16/82), nach einem Monat 39% (32/82) und nach 3 Monaten 52% (43/82). Dieser Wert blieb bis 6 Monate nach der Injektion konstant. Bei der letzten Nachuntersuchung nach längstens 6 Monaten lag die Lösungsrate bei 55% (45/82). Diese Werte bilden eine Sättigungskurve, wie in Diagramm 7 zu sehen ist. Die letzte nicht-chirurgische Traktionslösung erfolgte an Tag 524 nach der Ocriplasmin-Injektion. Die Zeitspanne von der ersten bis zur letzten gelösten Traktion umfasste 1 Tag bis 524 Tage.

#### 4. Ergebnisse

Diagramm 7: Anzahl der gelösten vitreomakulären Traktion im Zeitverlauf



Die mittlere Zeit, die vergangen ist, bis es zu einer nicht-chirurgischen Lösung der Traktion kam, betrug  $41 \pm 85$  Tage (Median: 29). Bei isoliert auftretender VMT ohne vorhandenes Makulaforamen betrug die mittlere Zeit  $54 \pm 116$  Tage (Median: 30) bis zur Lösung.

Die mittlere Länge der gelösten Traktion betrug  $370 \mu\text{m} \pm 244 \mu\text{m}$  (Median:  $328 \mu\text{m}$ ), die kürzeste  $51 \mu\text{m}$ , die längste Adhäsion  $1262 \mu\text{m}$ . Alle in diesem Abschnitt genannten Werte können aus Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Daten zur vitreomakulären Traktion

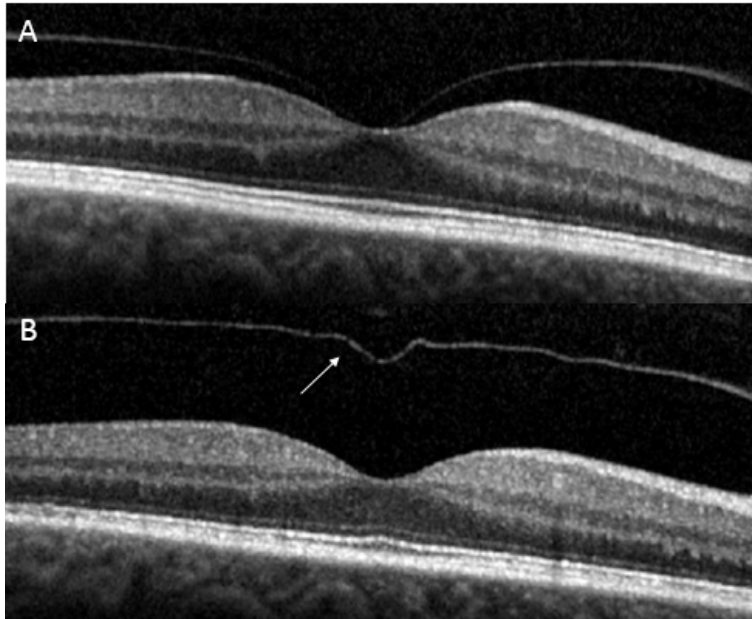
	Alle Patienten (n = 82)
Anzahl der gelösten VMTs (ohne PPV)	45 (55%)
Zeit bis zum Lösen der VMTs (ohne PPV) [Tage] Mittelwert $\pm$ SD (Median; Min – Max)	$41 \pm 85$ (29; 1 – 524)
Länge der gelösten VMTs [ $\mu\text{m}$ ] Mittelwert $\pm$ SD (Median; Min – Max)	$370 \pm 244$ (328; 51 – 1261)
Länge der ungelösten VMTs [ $\mu\text{m}$ ] Mittelwert $\pm$ SD (Median; Min – Max)	$647 \pm 677$ (495)

PPV Pars Plana Vitrektomie; SD Standardabweichung; VMTs Vitreomakuläre Traktionen

In Abbildung 22 ist die Lösung einer vitreomakulären Traktion von der Netzhaut, wie sie in der optischen Kohärenztomographie nachgewiesen werden konnte, dargestellt.

#### 4. Ergebnisse

Abbildung 22: OCT-Aufnahme des linken Auges einer 63-jährigen Patientin mit isolierter vitreomakulärer Traktion (Augenklinik der LMU München)



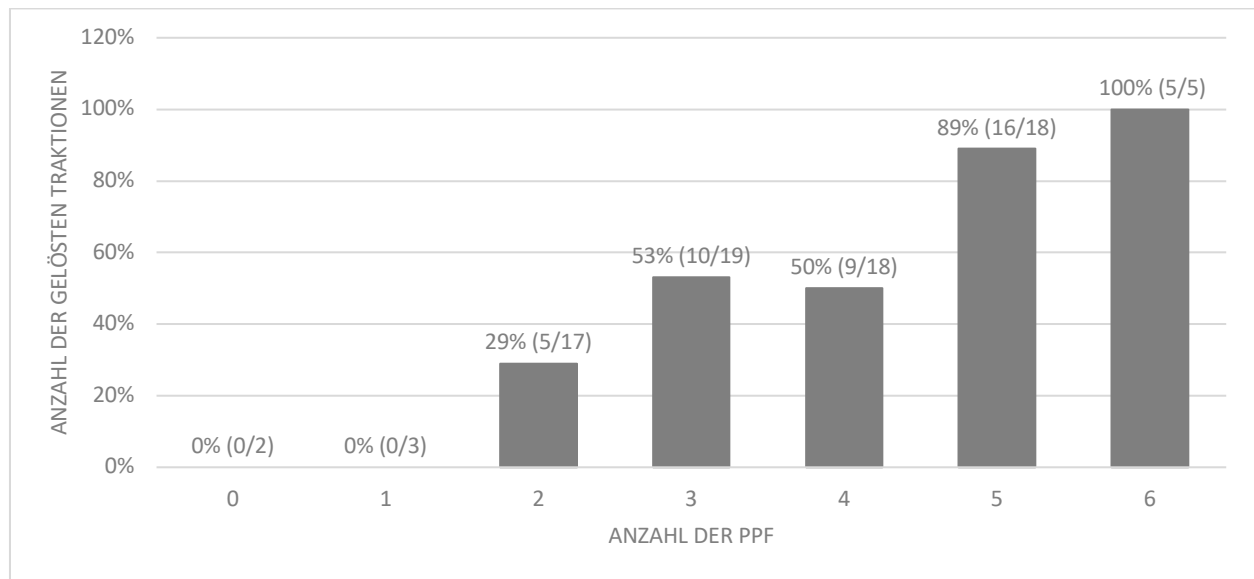
- A) Makula vor der Behandlung mit Ocriplasmin, der Visus beträgt 0,3 logMAR
- B) Eine Woche nach der Behandlung mit Ocriplasmin, der hintere Glaskörper hat sich vollständig abgehoben. Der Pfeil markiert die abgelöste Glaskörperrinde, der Visus hat sich auf 0,1 logMAR verbessert.

##### 4.2.1.1. Positive prädiktive Faktoren

Die Wahrscheinlichkeit der Lösung einer vitreomakulären Traktion steigt mit ansteigender Zahl der positiven prädiktiven Faktoren (Auflistung der PPF in Abschnitt 4.1.3.) signifikant an (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,001$ ). Aus Diagramm 8 sind die Ergebnisse der Studie zur Lösung der VMT nach der Anzahl der vorhandenen PPF zu entnehmen. Zum Lösen der Traktion kam es erst ab mindestens zwei vorliegenden PPF. Bei zwei PPF lag die Lösungsrate bei 29% (5/17), bei drei vorliegenden PPF bei 53% (10/19) und bei vier vorliegenden PPF blieb sie mit 50% (9/18) konstant. Liegen bei dem Patienten fünf PPF vor, so steigt die Wahrscheinlichkeit der Traktionslösung stark an und lag bei 89% (16/18), bei sechs vorliegenden PPF bei 100% (5/5). Demnach kam es bei  $\geq 4$  PPF in 73% (30/41) und bei  $\geq 5$  PPF in 91% (21/23) zur Lösung der vitreomakulären Traktion.

#### 4. Ergebnisse

Diagramm 8: Anzahl der gelösten vitreomakulären Traktionen nach Anzahl der positiven prädiktiven Faktoren (PPF)



*PPF* Positive prädiktive Faktoren

In Tabelle 5 ist die vitreomakuläre Lösungsrate jedes einzelnen positiven prädiktiven Faktors (PPF) aufgelistet und wird mit dem Ergebnis bei Nicht-Vorliegen des jeweiligen Faktors verglichen.

Bei weiblichem Geschlecht kam es mit 62% (33/53) signifikant häufiger zu einer Lösung der vitreomakulären Traktion als bei männlichem Geschlecht mit 41% (12/29) (Exakter Test nach Fisher  $p = 0,05$ ). Jüngere Patienten (< 65 Jahre) profitierten mit einer Lösungsrate von 80% (16/20) stärker von Ocriplasmin als ältere Patienten mit einer Lösungsrate von 47% (29/62) (Exakter Test nach Fisher  $p = 0,008$ ). Bezüglich des Linsenstatus wirkte sich eine phake Linse mit 62% (34/55) gelösten Traktionen positiver auf das Ergebnis aus als pseudophake Linsen mit 41% (11/27) gelösten Traktionen (Exakter Test nach Fisher  $p = 0,05$ ).

War im Vorfeld bei dem Patienten eine epiretinale Membran vorhanden, lösten sich die Anheftungen seltener als bei nicht-vorhandener epiretinale Membran. Die Lösungsrate betrug im ersten Fall 21% (9/28) gegenüber 67% (36/54) im zweiten Fall (Exakter Test nach Fisher  $p = 0,003$ ).

Betrachtet man die Lösungsrate der vitreomakulären Traktion bei vorhandenem Makulaforamen, so ist diese signifikant höher als bei isoliert vorliegender VMT, nämlich 88% (22/25) bei Makulaforamen gegenüber 40% (23/57) bei isolierter VMT (Exakter Test nach Fisher  $p < 0,001$ ). Dabei unterschieden sich kleine Makulaforamina (< 250  $\mu\text{m}$ ) mit 15 gelösten Traktionen in 17 Fällen (88%) nicht signifikant von mittelgroßen ( $\geq 250 \mu\text{m}$ ) Makulaforamina mit 7 gelösten Traktionen in 8 Fällen (88%) (Exakter Test nach Fisher  $p = 0,7$ ).



#### 4. Ergebnisse

Bei Traktionen der Länge < 1500 µm lag die Lösungsrate bei 57% (45/79), während es bei den Traktionen mit einer Länge von über 1500 µm in keinem einzigen Fall (3 Fälle) zu einer Traktionslösung gekommen ist (Exakter Test nach Fisher  $p = 0,20$ ).

Tabelle 5: Gelöste vitreomakuläre Traktion in Abhängigkeit der PPF

	Patienten mit gelöster vitreomakulärer Traktion (ohne PPV)	P-Wert <sup>a</sup>
<b>Männliches Geschlecht</b>	12/29 (41%)	0,05
<b>Weibliches Geschlecht</b>	33/53 (62%)	
<b>Alter &lt; 65 Jahre</b>	16/20 (80%)	0,008
<b>Alter ≥ 65 Jahre</b>	29/62 (47%)	
<b>Phakie</b>	34/55 (62%)	0,005
<b>Pseudophakie</b>	11/27 (41%)	
<b>ERM vor Ocriplasmin-Injektion vorhanden</b>	9/28 (21%)	0,003
<b>ERM vor Ocriplasmin-Injektion nicht vorhanden</b>	36/54 (67%)	
<b>MF &lt; 250 µm</b>	15/17 (88%)	0,7
<b>MF ≥ 250 µm</b>	7/8 (88%)	
<b>VMT &lt; 1500 µm</b>	45/79 (57%)	k.A.
<b>VMT ≥ 1500 µm</b>	0/3 (0%)	
<b>Retinale Komorbidität vorhanden</b>	15/29 (52%)	0,4
<b>Retinale Komorbidität nicht vorhanden</b>	30/53 (57%)	

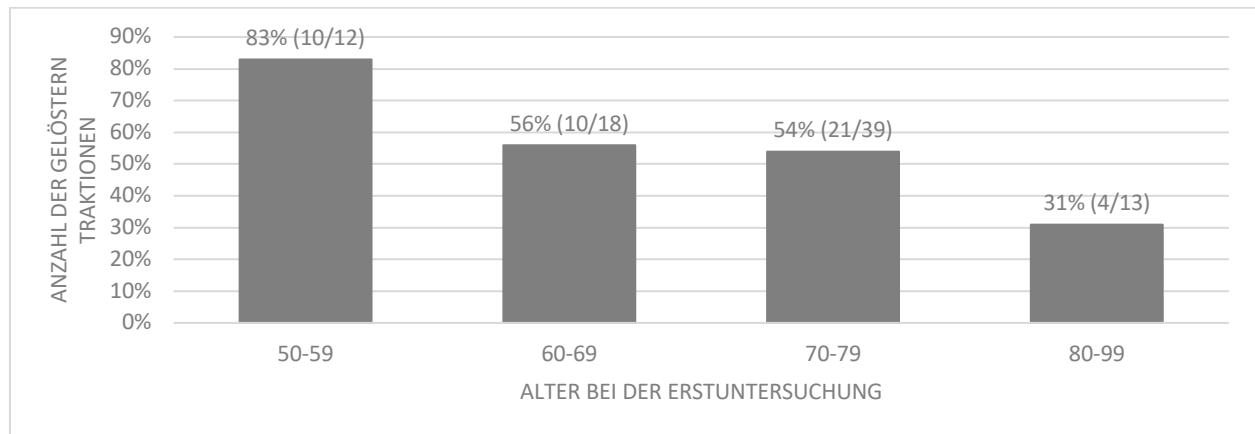
PPV Pars Plana Vitrektomie; ERM Epiretinale Membran; MF Makulaforamen; VMT Vitreomakuläre Traktion; MÖ Makulaödem; <sup>a</sup> Exakter Test nach Fisher (einseitig)

Zusätzlich zum Einfluss der positiven prädiktiven Faktoren auf die Lösungsrate der vitreomakulären Traktion wurde in dieser Studie ermittelt, wie retinale Komorbiditäten das Ergebnis positiv oder negativ beeinflussen. Allgemein betrachtet kam es bei den Patienten ohne retinale Komorbidität mit 57% (30/53) häufiger zu einer Traktionslösung als bei Patienten mit vorhandener retinaler Komorbidität, bei welchen eine Traktionslösungsrate von 52% (15/29) bestand. Dieses Ergebnis ist jedoch statistisch nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher  $p = 0,42$ ).

In Diagramm 9 sind die Patienten unterteilt nach Alter bei Beginn der Untersuchung. In der Gruppe der 50 bis 59-jährigen war die Lösungsrate der VMT mit 83% (10/12) am größten. In der Gruppe der 60 bis 69-jährigen liegt die Lösungsrate bei 56% (10/18), blieb in der Gruppe der 70 bis 79-jährigen konstant in dieser Höhe und fiel in der Gruppe der 80 bis 99-jährigen auf 31% (4/13) ab. Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Therapie durch Ocriplasmin sinkt demnach signifikant mit zunehmendem Alter (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,003$ ).

#### 4. Ergebnisse

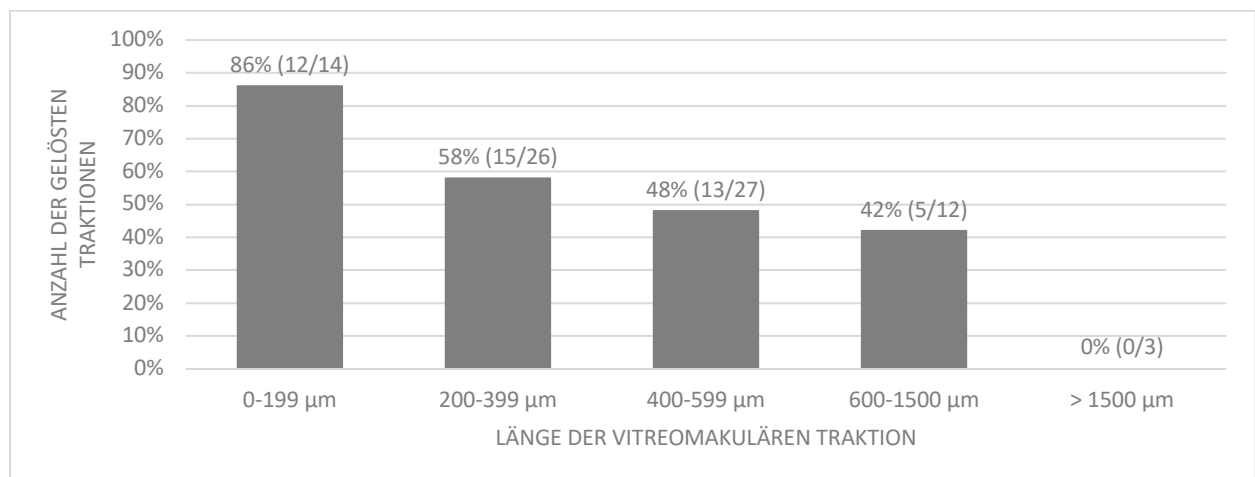
Diagramm 9: Anzahl der gelösten vitreomakulären Traktionen nach Alter der Patienten



Bezüglich der Lösungsrate der Anheftungen gilt, dass es umso leichter zur Lösung kommt, je kürzer die Länge der Anheftung ist. Die mittlere Länge der gelösten Traktionen betrug  $370 \pm 244 \mu\text{m}$  (Median:  $328 \mu\text{m}$ ), die mittlere Länge der ungelösten Traktionen betrug  $647 \pm 677 \mu\text{m}$  (Median:  $495 \mu\text{m}$ ), wie aus Tabelle 4 entnommen werden kann.

In Diagramm 10 sind die vitreomakulären Traktionen nach Länge der Anheftung an die Netzhaut in fünf Gruppen unterteilt. Die Traktionslösungsrate korreliert umgekehrt proportional mit der Länge der vitreomakulären Anheftung (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,001$ ). Mit zunehmender Länge der Anheftung nimmt die Wahrscheinlichkeit der Traktionslösung ab. Bei einer Anheftungslänge bis  $199 \mu\text{m}$  betrug die Lösungsrate 86% (12/14). Bei einer Länge von 200 bis  $399 \mu\text{m}$  betrug sie 58% (15/26), bei einer Länge von 400 bis  $599 \mu\text{m}$  48% (13/27), um dann bei einer Länge von 600 bis  $1500 \mu\text{m}$  auf eine Lösungsrate von 42% (5/12) abzusinken. Bei den Anheftungslängen kleiner  $1500 \mu\text{m}$  kam es in 57% (45/79) zu einer Traktionslösung.

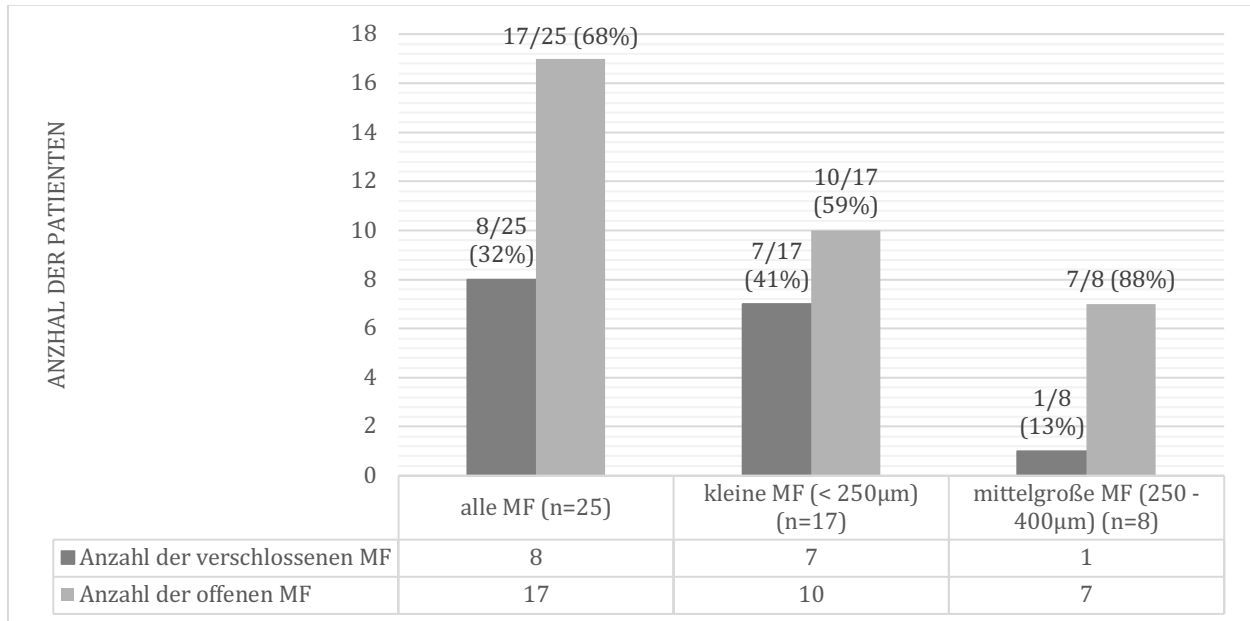
Diagramm 10: Anzahl der gelösten vitreomakulären Traktionen nach Länge der Adhäsion



Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,001$

### 4.2.2. Verschluss des Makulaforamens

Diagramm 11: Anzahl der nicht-chirurgisch verschlossenen Makulaforamina



MF Makulaforamen; Wilcoxon-Test  $p < 0,001$

Bei 32% (8/25) aller Makulaforamina kam es nach der Ocriplasmin-Injektion zu einem Foramenverschluss. Aufgeteilt nach Foramengröße kam es bei den kleineren Foramina (< 250 µm) mit 41% (7/17) signifikant häufiger zum Verschluss des Foramens als bei mittelgroßen Foramina (250 – 400 µm), wo die Verschlussrate bei 13% (1/8) lag (Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ).

Diese Werte sind aus Diagramm 11 sowie aus Tabelle 6 zu entnehmen. Demnach korreliert die Verschlussrate umgekehrt proportional mit der Größe der Makulaforamina. Je kleiner das Makulaforamen, desto wahrscheinlicher ist dessen Verschluss (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,06$ ).

#### 4. Ergebnisse

Tabelle 6: Daten zu den Makulaforamina

	<b>Makulaforamen (n = 25)</b>	<b>P-Wert<sup>a</sup></b>
<b>Anzahl der verschlossenen MF</b> (ohne PPV)	8/25 (32%)	
1) Kleine MF	7/17 (41%)	
2) Mitttelgroße MF	1/8 (13%)	< 0,001
<b>Zeit bis zum Verschluss der MF</b> (ohne PPV) [Tage] Mittelwert ± SD (Median; Min – Max)	21 ± 14 (27; 1 – 39)	
<b>Durchmesser aller MF</b> [µm] Mittelwert ± SD (Median)		
- Prä Ocriplasmin	202 ± 91 (195)	
- 1 Woche nach Ocriplasmin	363 ± 178 (382)	0,09
- Letzte Nachuntersuchung	44 ± 122 (0)	< 0,001
<b>Durchmesser der verschlossenen MF</b> [µm] Mittelwert ± SD (Median; Min – Max)	166 ± 89 (147; 55 – 354)	
<b>Anzahl der vergrößerten MF</b>	15/17 (80%)	
<b>Durchmesser der nicht verschlossenen MF</b> [µm] Mittelwert ± SD (Median)		
- Prä Ocriplasmin	219 ± 89 (218)	
- 1 Woche nach Ocriplasmin	409 ± 124 (397)	0,01
- Letzte Nachuntersuchung	64 ± 145 (0)	0,01
<b>Anzahl der gelösten VMTs</b> (ohne PPV)	22 (88%)	
- Mit verschlossenem MF	7 (28%)	
- Mit offenem MF	15 (60%)	
<b>Anzahl der ungelösten VMTs</b>	3 (12%)	
- Mit verschlossenem MF	1 (4%)	
- Mit offenem MF	2 (8%)	
<b>Zeit bis zum Lösen der VMT</b> (ohne PPV) [Tage] Mittelwert ± SD (Median; Min – Max)	25 ± 24 (27; 1 – 85)	

MF Makulaforamen; PPV Pars Plana Vitrektomie; SD Standardabweichung; VMTs Vitreomakuläre Traktionen; <sup>a</sup> Wilcoxon-Test

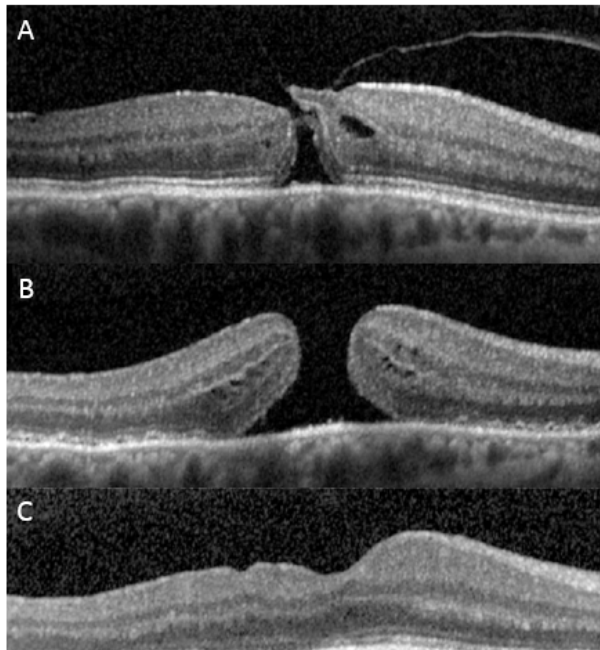
Der mittlere Durchmesser aller Makulaforamina veränderte sich von 202 ± 91 µm (Median: 195 µm) vor der Ocriplasmin-Injektion auf 363 ± 178 µm (Median: 382 µm) eine Woche nach Injektion. Im Anschluss verkleinerte er sich wieder und wies zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung einen mittleren Durchmesser von 44 ± 122 µm (Median: 0 µm) auf.

Der mittlere Durchmesser der verschlossenen Makulaforamina betrug vor der Injektion 166 ± 89 µm (Median: 147 µm). Das kleinste nicht-chirurgisch verschlossene Makulaforamen maß einen Durchmesser von 55 µm, das größte Makulaforamen einen Durchmesser von 354 µm. Bei den nach Ocriplasmin nicht verschlossenen Makulaforamina kam es bei 88% (15/17) zu einer signifikanten Vergrößerung des Foramens mit Abhebung der seitlichen Lochränder, wie in Abbildung 23 zu erkennen ist (Wilcoxon-Test p = 0,01). Während der Durchmesser der nicht verschlossenen MF vor der Behandlung im Durchschnitt bei

#### 4. Ergebnisse

$219 \pm 89 \mu\text{m}$  (Median:  $218 \mu\text{m}$ ) lag, nahm dieser eine Woche nach Ocriplasmin auf  $409 \pm 124 \mu\text{m}$  (Median:  $397 \mu\text{m}$ ) (Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ) zu und verkleinerte sich einen Monat später auf  $356 \pm 101 \mu\text{m}$  (Median:  $352 \mu\text{m}$ ).

Abbildung 23: OCT-Aufnahme des Auges einer 72-jährigen Patientin mit vitreomakulärer Traktion und Makulaforamen (Augenklinik der LMU München)

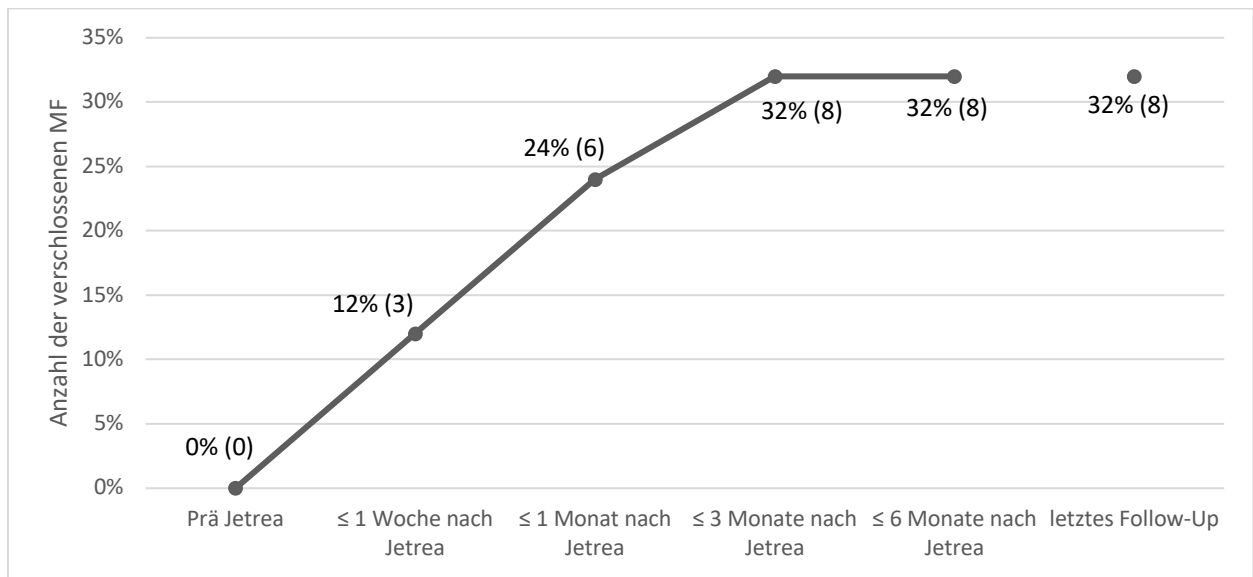


- A) Makula vor der Behandlung mit Ocriplasmin, der Visus beträgt 0,8 logMAR. Zu sehen sind ein Makulaforamen mit einem Durchmesser von  $152 \mu\text{m}$ , eine vitreomakuläre Traktion der Länge  $407 \mu\text{m}$ , welche dem Rand des Makulaforamens anhaftet sowie Zysten in diesem Bereich.
- B) 1 Monat nach der Behandlung mit Ocriplasmin hat sich die Glaskörpermembran vollständig von der Netzhaut gelöst und das Makulaforamen hat sich auf  $477 \mu\text{m}$  vergrößert, die Lochränder heben ab und der Visus hat sich auf 1,2 logMAR verschlechtert.
- C) 3 Monate nach Ocriplasmin, Zustand nach Vitrektomie. Das MF ist verschlossen, die Netzhaut ist leicht formverändert, aber anliegend. Der Visus hat sich nach der Vitrektomie auf 1,0 logMAR verbessert, im Follow-Up verbessert sich dieser Wert auf 0,7 logMAR.

Betrachtet man alle Makulaforamina (verschlossene und nicht-verschlossene MF), so kann man sagen, dass nach einer Woche 12% (3/25), nach einem Monat 24% (6/25) und nach drei Monaten 32% (8/25) aller Makulaforamina verschlossen waren. Die mittlere Zeit bis zum Verschluss eines MF betrug  $21 \pm 14$  Tage (Median: 27 Tage), die Zeitspanne zwischen Verschluss des ersten bis zu dem des letzten Makuloforamens lag bei 39 Tagen. Diese Entwicklung ist in Diagramm 12 dargestellt.

#### 4. Ergebnisse

Diagramm 12: Anzahl der verschlossenen Makulaforamina im Zeitverlauf bei Patienten nach Ocriplasmin-Injektion ohne PPV

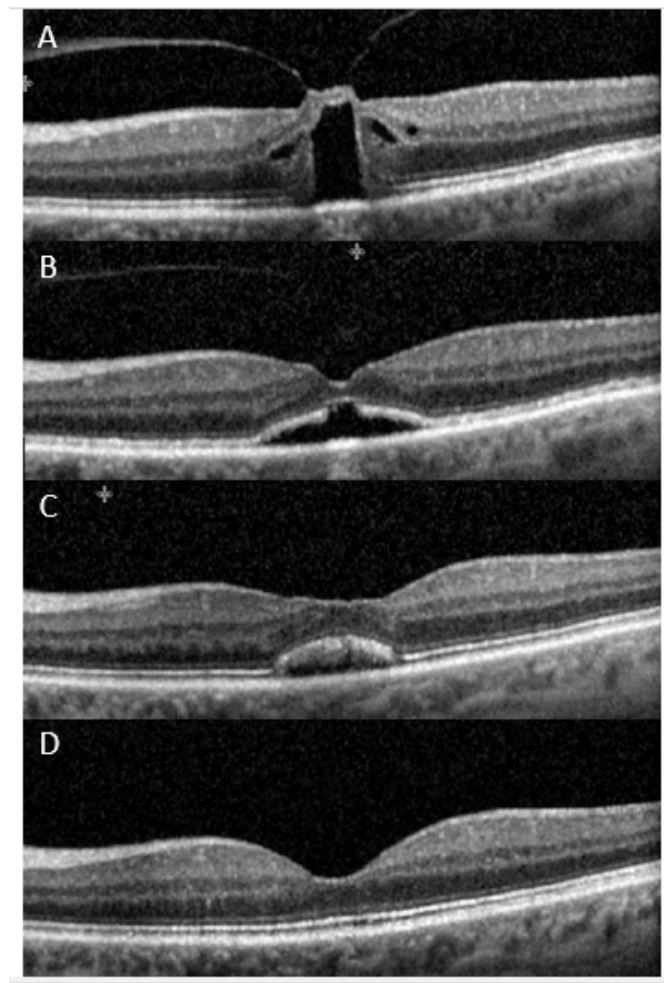


MF Makulaforamen

Der Verschluss eines Makulaforamens, wie er bei der OCT zu diagnostizieren ist, ist in Abbildung 24 dargestellt.

#### 4. Ergebnisse

Abbildung 24: OCT-Aufnahme des Auges einer 78-jährigen Patientin mit vitreomakulärer Traktion und Makulaforamen (Augenklinik der LMU München)



- A) Makula vor der Behandlung mit Ocriplasmin, der Visus betrug 0,4 logMAR. Zu sehen sind ein überdachtes Makulaforamen mit einem Durchmesser von 354 µm und eine vitreomakuläre Traktion der Länge 420 µm sowie einige Zysten im Bereich der Traktion.
- B) 1 Monat nach der Behandlung mit Ocriplasmin hat sich die Glaskörpermembran vollständig von der Netzhaut gelöst, die Zysten sind verschwunden und das Makulaforamen befindet sich in der Rückbildungsphase, sodass ein Rest subretinale Flüssigkeit zu sehen ist. Der Visus des Patienten beträgt 0,5 logMAR.
- C) 6 Monate nach Ocriplasmin hat sich die Netzhaut verbreitert, es verbleibt subretinale Flüssigkeit in geringer Menge, keine Visusveränderung.
- D) 12 Monate nach Ocriplasmin ist bei der OCT keine subretinale Flüssigkeit mehr nachweisbar. Die Netzhautanatomie hat sich vollständig reorganisiert und der Visus hat sich auf 0,1 logMAR verbessert. Eine Vitrektomie war nicht notwendig

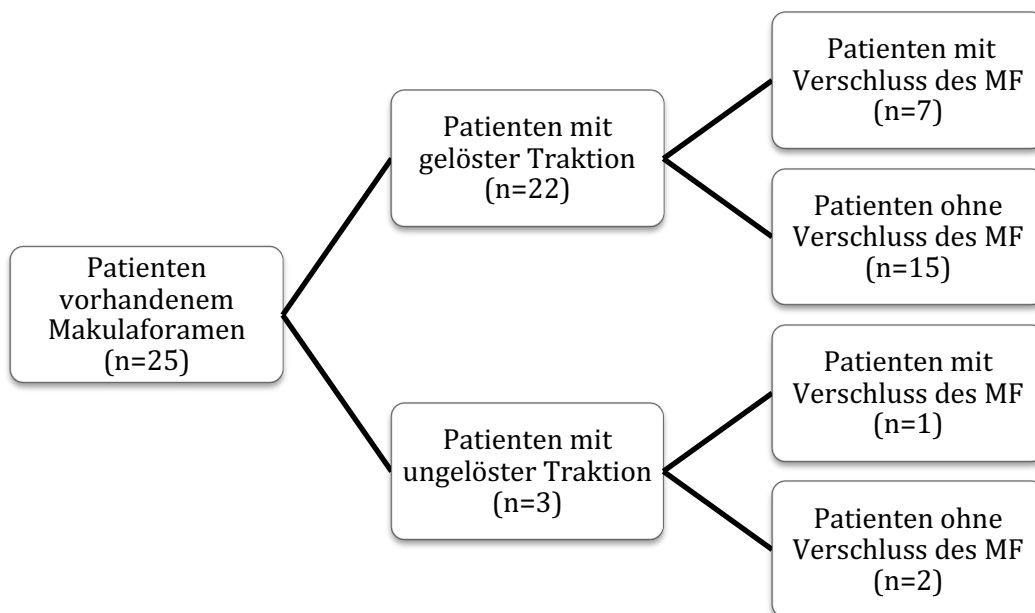
#### 4. Ergebnisse

Betrachtet man die nicht-chirurgische Lösungsrate aller vitreomakulären Traktionen mit vorhandenem Makulaforamen, so liegt diese mit 88% (22/25) hoch.

In 7 von 25 Fällen (28%) kam es neben der Lösung der Traktion zu einem spontanen Verschluss des Makulaforamens, 15 von 25 Makulaforamina (60%) blieben weiterhin offen.

Bei 3 von den 25 Makulaforamina ohne gelöste vitreomakuläre Traktion schloss sich in genau einem Fall (4%) das Makulaforamen. In den anderen beiden Fällen (8%) blieben sowohl das Makulaforamen als auch die Adhäsion bestehen. Diese Ergebnisse sind dem Organigramm aus Diagramm 13 zu entnehmen.

Diagramm 13: Organigramm mit Lösen der Traktion bei vorhandenem Makulaforamen



*MF* Makulaforamen

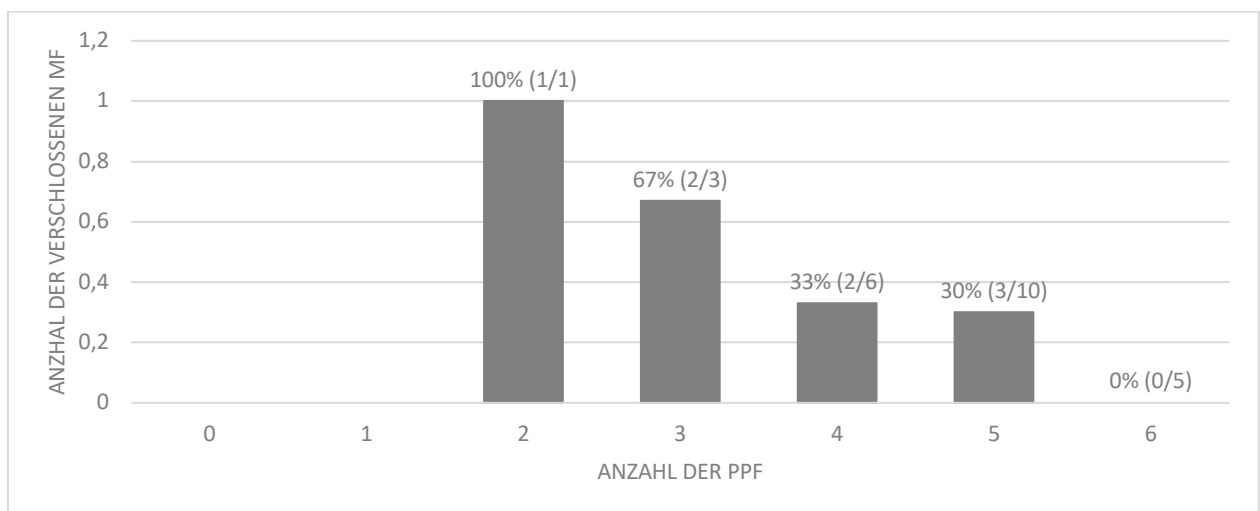
Die mittlere Zeit, die bis zum Lösen der Traktion bei vorhandenem Makulaforamen verging, betrug  $25 \pm 24$  Tage (Median: 27 Tage).



### 4.2.2.1. Positive prädiktive Faktoren

Während mit zunehmender Zahl der PPF die Traktionslösungsrate stieg, sank die Verschlussrate der Makulaforamina (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,03$ ). Wie aus Diagramm 14 zu entnehmen, gab es keine Makulaforamina mit keinem oder nur einem PPF. Bei dem einzigen Patienten, der zwei PPF vorweisen konnte, kam es zum Verschluss des Makulaforamens, sodass die Verschlussrate bei 100% (1/1) lag. Bei drei vorliegenden PPF sank die Verschlussrate auf 67% (2/3), bei vier vorliegenden PPF auf 33% (2/6) und stagnierte bei fünf vorliegenden PPF bei einer Verschlussrate von 30% (3/10). Bei den fünf Patienten mit sechs vorhandenen PPF kam es in keinem einzigen Fall zum Verschluss des Makulaforamens.

Diagramm 14: Anzahl der verschlossenen Makulaforamina nach Anzahl der positiven prädiktiven Faktoren (PPF)



PPF Positive prädiktive Faktoren; Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,03$

Zusätzlich zum Einfluss der PPF auf den Verschluss der Makulaforamina wurde in dieser Studie ermittelt, wie retinale Komorbiditäten den Verschluss eines Makulaforamens positiv oder negativ beeinflussten. Dabei kam man zu dem Ergebnis, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand. Bei den Patienten ohne retinale Komorbidität kam es bei 32% (7/22) zu einem Foramenverschluss, bei den Patienten mit retinaler Komorbidität lag der prozentuale Anteil bei 33% (1/3) (Mann-Whitney-U-Test  $p = 1,0$ ).

Tabelle 7: Verschluss der Makulaforamina bei epiretinaler Membran sowie retinaler Komorbidität

	Anzahl der Patienten	P-Wert <sup>b</sup>
Anzahl der verschlossenen MF bei retinaler Komorbidität	33% (1/3)	1,0
Anzahl der verschlossenen MF ohne retinale Komorbidität	32% (7/22)	

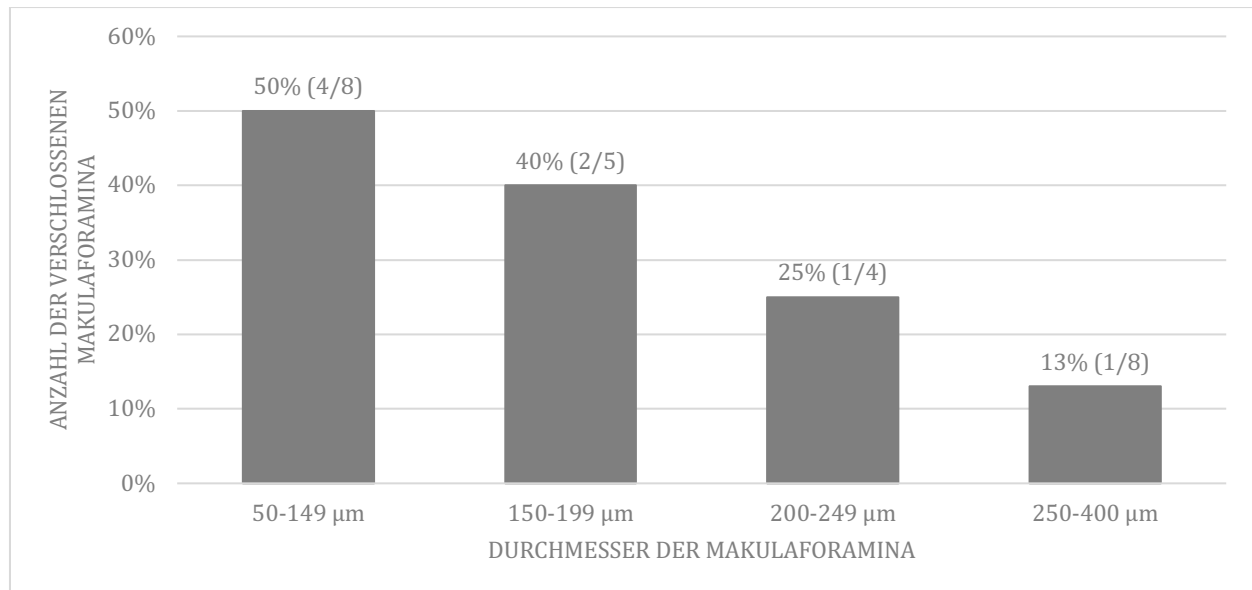
MF Makulaforamina; <sup>b</sup> Mann-Whitney-U-Test

#### 4. Ergebnisse

Wie in Abschnitt 4.2.1.1. bereits erwähnt ist die Lösungsrate der vitreomakulären Traktion bei vorliegendem Makulaforamen höher als ohne Makulaforamen.

Zu berücksichtigen ist, dass bei den Makulaforamina ein Behandlungserfolg erst dann vorliegt, wenn es zum Verschluss des Foramens gekommen ist. Dabei ist der Verschluss umso wahrscheinlicher, je kleiner der Durchmesser des Foramens ist, wie aus Diagramm 15 ersichtlich.

Diagramm 15: Anzahl der verschlossenen Makulaforamina nach ihrem Durchmesser



Bei einem Durchmesser des MF bis 149 µm betrug die Verschlussrate in der vorliegenden Arbeit 50% (4/8). Bei einem Durchmesser des MF von 150 bis 199 µm sank die Verschlussrate auf 40% (2/5). Bei den Makulaforamina der Größe 200 bis 249 µm verminderte sich die Verschlussrate auf 25% (1/4) und erreichte ab einer Größe von 250 µm ein Minimum von 13% (1/8). Nach diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass ein Verschluss umso eher eintritt, je kleiner das Foramen ist. Dennoch konnte keine Signifikanz zwischen Foramengröße und Verschlussrate nachgewiesen werden (Mann-Whitney-Test  $p = 0,12$ ).

#### 4.2.3. Behandlungserfolg

Der Behandlungserfolg wurde in der vorliegenden Arbeit wie folgt definiert:

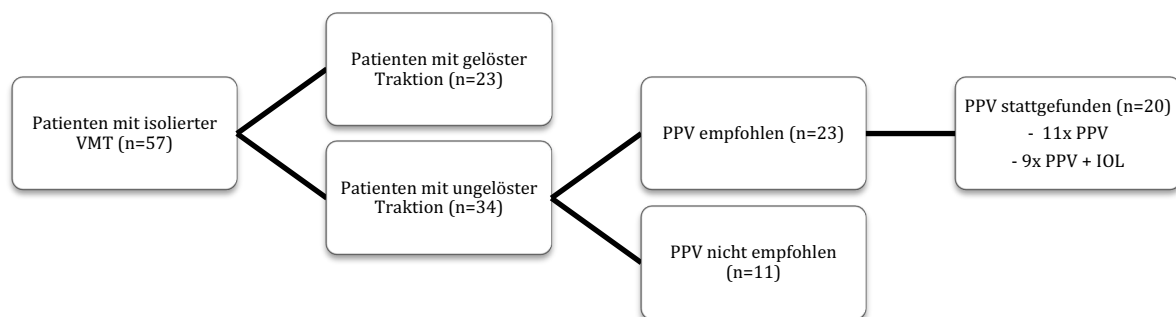
- Durch Ocriplasmin gelöste Traktion bei isoliert vorliegender VMT
- Durch Ocriplasmin verschlossenes Makulaforamen bei VMT mit vorhandenem MF.

In dieser Studie ist bei insgesamt 38% (31/82) ein Behandlungserfolg eingetreten. Bei isoliert vorliegender vitreomakulärer Traktion war die Behandlung mit Lösung der Traktion in 40% (23/57) erfolgreich, bei vorliegendem Makulaforamen mit dem Foramenverschluss in 32% (8/25).

#### 4.2.4. Vitrektomie

Von den 34 Patienten mit isoliert vorliegender VMT ohne erfolgreiche Lösung wurde 23 Patienten zur Durchführung einer Vitrektomie geraten. 20 Patienten nahmen dieses Angebot in Anspruch. Bei 9 von ihnen wurde bei diesem Eingriff eine Kunstlinse implantiert, 11 waren bereits pseudophak, ein erneuter Linsenersatz war bei diesen nicht mehr erforderlich.

Diagramm 16: Organigramm mit Daten der Pars-Plana-Vitrektomie (PPV) bei Patienten mit isolierter VMT:



PPV Pars-Plana-Vitrektomie, VMT Vitreomakuläre Traktion, IOL Intraokulare Linse

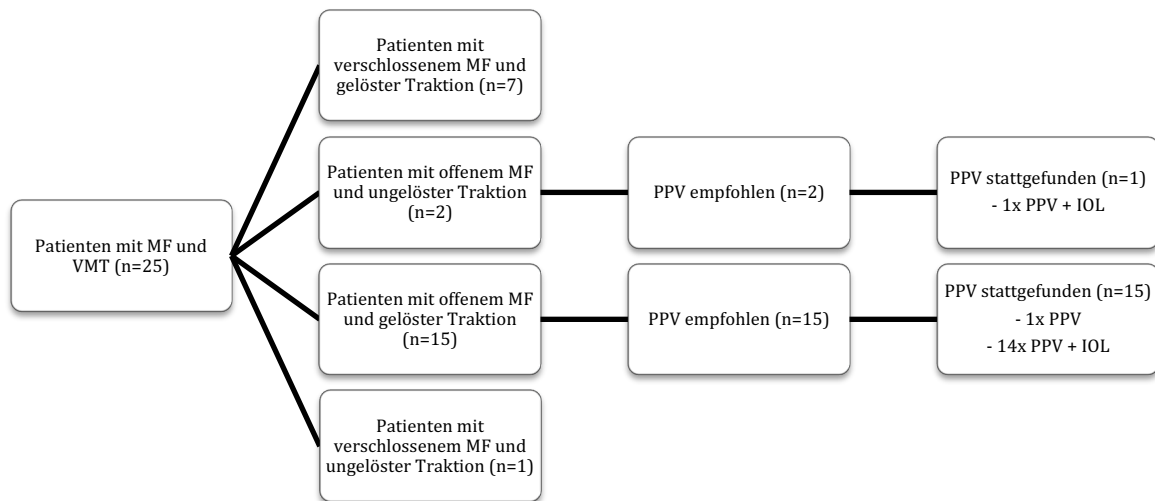
In Diagramm 17 werden die Patienten mit Makulaforamina in vier Gruppen, je nach Behandlungsergebnis und durchgeführter Vitrektomie, eingeteilt.

- 7 Patienten mit gelöster Traktion und verschlossenem Makulaforamen. Eine Vitrektomie war nicht notwendig.
- 2 Patienten mit offenem Makulaforamen und ungelöster Traktion mit 100%iger Vitrektomie-Indikation. Ein Patient nahm das Angebot der Vitrektomie an. Es wurde bei ihm zusätzlich zur Behandlung einer Katarakt eine Intraokularlinse implantiert.
- 15 Patienten mit offenem Makulaforamen bei gelöster Traktion; das war mit 60% bei 15 von 25 Patienten das häufigste Ergebnis. Eine Vitrektomie-Indikation bestand bei 100% dieser Patienten und wurde auch von allen in Anspruch genommen, 14 -mal mit Kataraktbehandlung durch Intraokularlinsenimplantation.
- Das seltenste Ergebnis war das verschlossene Makulaforamen bei bestehender Traktion, was bei einem Patienten (4%) der Fall war.

Insgesamt wurden bei persistierendem Makulaforamen nach Ocriplasmin-Injektion 16 Vitrektomien (64%) durchgeführt, 15- mal (60%) mit Kunstlinsenimplantation und in einem Fall (4%) ohne Kunstlinsenimplantation.

#### 4. Ergebnisse

Diagramm 17: Organigramm mit Daten der Pars-Plana-Vitrektomie bei Patienten mit Makulaforamen



PPV Pars-Plana-Vitrektomie, VMT Vitreomakuläre Traktion, MF Makulaforamen, IOL Intraokulare Linse

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei 35 Patienten laut aktuellen OCT-Befunden nach der Ocriplasmin -Injektion weiterhin eine vitreomakuläre Traktion bestand, bei 15 Patienten ein isoliertes Makulaforamen und bei 2 Patienten sowohl Makulaforamen als auch eine vitreomakuläre Traktion.

Aus Diagramm 16 und 17 ist zu entnehmen, dass 40 von 51 Patienten mit Behandlungsmisserfolge zur Durchführung einer Vitrektomie geraten wurde. Bei 11 Patienten einigte man sich darauf, keine Vitrektomie durchzuführen und den Zustand bei gleichbleibendem Visus bei regelmäßiger augenärztlicher Kontrolle zu belassen. Bei 4 Patienten wurde trotz Vitrektomie-Indikation diese nicht durchgeführt. 3 davon lehnten das Angebot der Durchführung einer Vitrektomie nach ausführlicher Aufklärung aufgrund schlechten Gesundheitszustands ab und ein Patient verstarb innerhalb des Behandlungszeitraums an einem fortgeschrittenen gastrointestinalen Tumor.

Bei 36 Patienten (44%) wurde eine Vitrektomie durchgeführt. Zusätzlich zur Vitrektomie wurde bei 24 Augen zur Behandlung einer Katarakt eine Kunstlinsenimplantation veranlasst. Somit lag bei 63% der mit Ocriplasmin behandelten Augen (52/82) zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung eine Kunstlinse vor. Die mittlere Zeit, die seit der Ocriplasmin-Injektion bis zur Durchführung der Vitrektomie vergangen war, lag bei  $99 \pm 94$  Tagen (Median: 70 Tage) mit einem ersten Vitrektomie Termin 6 Tage und dem letzten 446 Tage nach der Ocriplasmin-Injektion. Makulaforamina wurden im Schnitt nach  $56 \pm 42$  Tagen (Median: 45 Tage) operiert, isoliert vorliegende vitreomakuläre Traktionen nach  $137 \pm 110$  Tagen (Median: 90 Tage). Diese Ergebnisse sind aus Tabelle 8 zu entnehmen.

#### 4. Ergebnisse

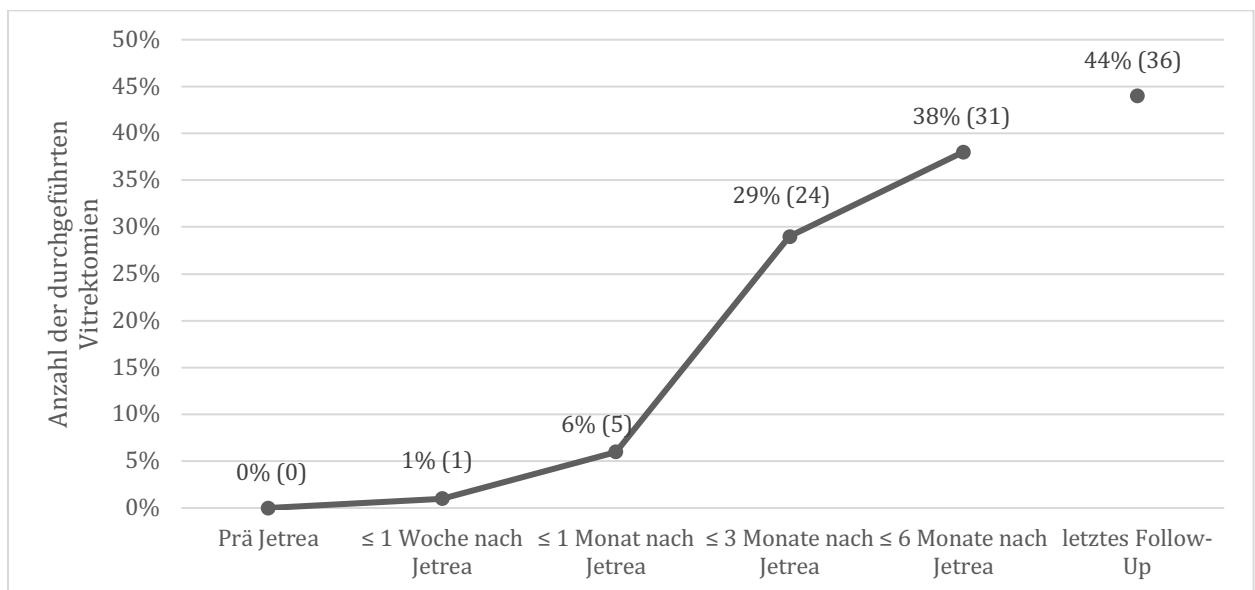
Tabelle 8: Daten zur Vitrektomie

	Alle Patienten (n = 82)	Patienten mit VMT (n = 57)	Patienten mit VMT + MF (n = 25)	P-Wert <sup>a</sup>
<b>PPV empfohlen</b> im Verlauf der Nachuntersuchung	40/82 (49%)	23/57 (40%)	17/25 (68%)	0,03
<b>PPV stattgefunden</b> im Verlauf der Nachuntersuchung	36/82 (44%)	20/57 (35%)	16/25 (64%)	0,02
- PPV mit IOL	24/82 (29%)	9/57 (16%)	15/25 (60%)	
- PPV ohne IOL	12/82 (15%)	11/57 (19%)	1/25 (4%)	
<b>Zeit bis zur PPV [Tage]</b> Mittelwert ± SD (Median; Min – Max)	99 ± 94 (70; 6 – 446)	137 ± 110 (90; 45 – 446)	56 ± 42 (45; 6 – 166)	0,002
<b>Linsenstatus bei der letzten Nachuntersuchung (Phakie)</b>	30 (37%)	24 (42%)	6 (24%)	< 0,001

PPV Pars Plana Vitrektomie; VMT vitreomakuläre Traktion; MF Makulaforamen; SD Standardabweichung  
IOL Intraokulare Linse

In Diagramm 18 ist die Zeit von der Ocriplasmin-Injektion bis zur Durchführung der Vitrektomie dargestellt. Es ergibt sich eine Operationsrate von 1% (1/82) nach einer Woche und von 6% (5/82) nach einem Monat. Dieser Wert stieg nach drei Monaten auf 29% (24/82) an und betrug nach 6 Monaten 38% (31/82). Nach länger als 6 Monaten wurde in weiteren fünf Fällen eine Vitrektomie durchgeführt, sodass der Vitrektomie-Anteil bei der letzten Nachuntersuchung – nach im Mittel 10 Monaten – 44% (36/82) betrug.

Diagramm 18: Anzahl der durchgeführten Vitrektomien im Zeitverlauf



## 4.2.5. Funktionelle Ergebnisse

### 4.2.5.1. Visusentwicklung in Abhängigkeit von der Diagnose

Bei der Überprüfung der gesamten Studiengruppe (82 Augen) fällt auf, dass sich die mittlere bestkorrigierte Sehstärke von  $0,45 \pm 0,23$  logMAR (Median: 0,45 logMAR) vor Injektion auf  $0,38 \pm 0,31$  logMAR (Median: 0,30 logMAR) beim letzten Follow-Up signifikant verbessert hat (Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ). Dies bezieht die Ergebnisse der Patienten, die im Verlauf eine Vitrektomie erhalten haben, mit ein. Betrachtet man alle Augen im Zeitverlauf, so verschlechterte sich der Visus vorübergehend, war im dritten Monat mit  $0,49 \pm 0,42$  logMAR (Median: 0,40 logMAR) am schwächsten und verbesserte sich anschließend wieder.

In der gesamten Studienpopulation (82 Augen) kam es in 45 Fällen nach der Ocriplasmin-Injektion (55%) zu einer Visusverbesserung um mindestens eine Visusstufe. In 15 Fällen (18%) blieb der Visus konstant und in 22 Fällen (27%) kam es zu einer Visusverschlechterung um mindestens eine Visusstufe [Visusveränderung ab:  $\Delta \pm 5$  Letters]. Bei 38% wurde eine Visusverbesserung um mindestens zwei Visusstufen und bei 23% eine Visusverbesserung um mindestens drei Visusstufen verzeichnet.

Bei den 40 Patienten ohne epiretinale Membran (ERM) und ohne retinale Komorbidität kam es nach der Ocriplasmin-Injektion in 75% (30/40) zur Visusverbesserung um eine Visusstufe. Es handelt sich folglich um die Gruppe, in der am häufigsten eine Visusverbesserung um mindestens eine Visusstufe aufgetreten ist.

Tabelle 9: Visusdaten (alle Patienten eingeschlossen)

	Alle Patienten (n = 82)
<b>Visusentwicklung</b> [logMAR] Mittelwert $\pm$ SD (Median)	
- Vor Ocriplasmin-Injektion	$0,45 \pm 0,23$ (0,45)
- 1 Monat nach Injektion	$0,47 \pm 0,34$ (0,40)
- 3 Monate nach Injektion	$0,49 \pm 0,42$ (0,40)
- 6 Monate nach Injektion	$0,41 \pm 0,34$ (0,30)
- Letzte Nachuntersuchung	$0,38 \pm 0,31$ (0,30)
<b>Visus-Veränderung</b> [logMAR] Mittelwert (Median)	-0,07 (-0,15)
<b>Visus-Verbesserung eine Visusstufe</b> [ $\Delta > 5$ Letters]	45/82 (55%)
- Patienten ohne ERM und ohne retinale Komorbiditäten (n = 40)	30/40 (75%)
<b>Konstanter Visus</b> [ $\Delta \pm 5$ Letters]	15 (18%)
<b>Visus-Verschlechterung eine Visusstufe</b> [ $\Delta < 5$ Letters]	22 (27%)
<b>Visus Verbesserung zwei Visusstufen</b> [ $\Delta > 10$ Letters]	31 (38%)
<b>Visus-Verbesserung drei Visusstufen</b> [ $\Delta > 15$ Letters]	19 (23%)

SD Standardabweichung

#### 4. Ergebnisse

Bei den Augen mit isoliert vorliegender VMT (57 Augen) hat sich der Visus von  $0,40 \pm 0,23$  logMAR (Median: 0,30 logMAR) vor Ocriplasmin auf  $0,38 \pm 0,32$  logMAR (Median: 0,30 logMAR) bei der letzten Nachuntersuchung entwickelt. Dies entspricht einer mittleren Visusverbesserung von -0,02 logMAR (Median: 0,00 logMAR). 3 Monate nach der intravitrealen Injektion konnte mit  $0,50 \pm 0,48$  logMAR (Median: 0,35 logMAR) eine vorübergehende Visusverschlechterung nachgewiesen werden.

Bei den Augen mit VMT und gleichzeitigem Vorhandensein eines Makulaforamens (25 Augen) hat sich der Visus insgesamt von  $0,56 \pm 0,17$  logMAR (Median: 0,50 logMAR) vor Injektion auf  $0,39 \pm 0,28$  logMAR (Median: 0,40 logMAR) bei der letzten Nachuntersuchung verändert, was einer mittleren Verbesserung von -0,17 logMAR (Median: -0,10 logMAR) entspricht; bei kleinen MF lag diese bei -0,17 logMAR (Median: -0,20 logMAR), bei mittelgroßen bei -0,15 logMAR (Median: -0,15 logMAR).

In der Gruppe mit VMT und vorliegendem Makulaforamen konnten demnach in der Studie signifikant bessere Visusergebnisse erzielt werden als in der Gruppe mit isolierter VMT (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,02$ ).

Die höchste Visusverbesserung unabhängig vom Behandlungsergebnis (Lösung der VMT sowie Verschluss des MF) konnte bei kleinen MF erreicht werden, gefolgt von mittelgroßen MF. Eine nur gering ausgeprägte Visusverbesserung zeigte sich bei isolierter VMT. Lag eine solche vor, blieb der Visus in 12 Fällen (21%) konstant. In 28 Fällen (49%) verbesserte sich der Visus um eine Visusstufe und in 17 Fällen (30%) verschlechterte er sich um eine Visusstufe [ $\Delta \pm 5$  Letters].

Bei vorhandenem Makulaforamen (25 Augen) blieb der Visus in 3 Fällen (12%) konstant, in 17 Fällen (68%) kam es zu einer Visusverbesserung und in 5 Fällen (20%) zu einer Verschlechterung [Visusveränderung ab:  $\Delta \pm 5$  Letters]. Diese Ergebnisse sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Visusentwicklung (Vergleich Patienten mit isolierter VMT und Patienten mit VMT und MF)

	Patienten mit isolierter VMT (n = 57)	Patienten mit VMT + MF (n = 25)	P-Wert <sup>a</sup>
<b>Visusentwicklung</b> [logMAR] Mittelwert $\pm$ SD (Median)			
- Vor Ocriplasmin-Injektion	$0,40 \pm 0,23$ (0,30)	$0,56 \pm 0,17$ (0,50)	
- Letzte Nachuntersuchung	$0,38 \pm 0,32$ (0,30)	$0,39 \pm 0,28$ (0,40)	
<b>Visus-Veränderung</b> [logMAR] Mittelwert (Median)	-0,03 (-0,00)	-0,17 (-0,10)	0,02
- Kleine MF	-	-0,17 (-0,20)	-
- Mittelgroße MF	-	-0,15 (-0,15)	-
<b>Visus-Verbesserung</b> [ $\Delta > 5$ Letters]	28 (49%)	17 (68%)	0,01
<b>Konstanter Visus</b> [ $\Delta \pm 5$ Letters]	12 (21%)	3 (12%)	1,0
<b>Visus-Verschlechterung</b> [ $\Delta < 5$ Letters]	17 (30%)	5 (20%)	0,94

VMT vitreomakuläre Traktion; MF Makulaforamen SD Standardabweichung; <sup>a</sup> Mann-Whitney-U-Test

#### 4. Ergebnisse

In Tabelle 11 ist die mittlere Visusveränderung nach der Anzahl der positiven prädiktiven Faktoren (siehe Definition in Abschnitt 4.1.3.) wiedergegeben. Bei Vorliegen keines oder nur eines positiven prädiktiven Faktors kam es zu einer Visusverschlechterung, bei keinem PPF um im Mittel +0,65 logMAR (Median: +0,65 logMAR), bei einem PPF um im Mittel +0,16 logMAR (Median: +0,20 logMAR). Ab zwei vorhandenen positiven prädiktiven Faktoren kam es durch die Behandlung mit Ocriplasmin zu einer Visusverbesserung. Bei Vorliegen des Korrelationskoeffizienten nach Spearman kann ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der PPF und dem Ausmaß der mittleren Visusverbesserung nachgewiesen werden. Dabei galt, je mehr PPF vorhanden waren, umso ausgeprägter war die Visusverbesserung ( $p = 0,06$  bei Korrelationskoeffizient  $r = -0,3$ ).

Tabelle 11: Vergleich der Visusentwicklung bei unterschiedlicher Anzahl an PPF

	<b>Visus-Veränderung [logMAR]</b> Mittelwert (Median)	<b>P-Wert<sup>a</sup></b>
Anzahl der Positiven prädiktiven Faktoren:		0,006
- 0	+0,65 (+0,65)	
- 1	+0,16 (+0,20)	
- 2	-0,05 (-0,10)	
- 3	-0,06 (-0,10)	
- 4	-0,10 (-0,10)	
- 5	-0,15 (-0,17)	
- 6	-0,16 (+0,10)	

<sup>a</sup> Korrelationskoeffizient nach Spearman  $r = -0,3$



#### 4.2.5.2. Visusentwicklung in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis

In Tabelle 12 sind die mittleren Visus-Veränderungen nach Behandlungsergebnis (gelöste VMT versus ungelöste VMT) sowie nach der Diagnose (isolierte VMT, kleine MF, mittelgroße MF) aufgelistet.

Tabelle 12: Visusentwicklung (Vergleich gelöste VMT versus ungelöste VMT)

	Alle Patienten mit gelöster VMT (ohne PPV) (n = 45)	Alle Patienten mit ungelöster VMT (mit und ohne PPV) (n = 37)	P-Wert <sup>a</sup>
<b>Visusentwicklung [logMAR]</b> Mittelwert ± SD (Median)			
- Vor Ocriplasmin-Injektion	0,44 ± 0,21 (0,40)	0,45 ± 0,24 (0,40)	
- 1 Monat nach Injektion	0,46 ± 0,38 (0,40)	0,49 ± 0,27 (0,45)	
- 3 Monate nach Injektion	0,44 ± 0,30 (0,40)	0,57 ± 0,54 (0,45)	
- 6 Monate nach Injektion	0,39 ± 0,29 (0,30)	0,43 ± 0,42 (0,20)	
- Letzte Nachuntersuchung	0,33 ± 0,23 (0,30)	0,44 ± 0,37 (0,40)	
<b>Visus-Veränderung [logMAR]</b> Mittelwert (Median)			
- Alle Patienten	-0,11 (-0,10)	-0,01 (-0,00)	0,11
- Isolierte VMT	-0,07 (-0,00)	-0,00 (-0,05)	0,38
- Kleines MF	-0,15 (-0,00)	-0,35 (-0,35)	0,32
- Mittelgroße MF	-0,19 (-0,20)	+0,10 (+0,10)	0,38
<b>P-Wert<sup>b</sup></b>	0,28	0,12	

VMT vitreomakuläre Traktion; PPV Pars Plana Vitrektomie; SD Standardabweichung; MF Makulaforamen

<sup>a</sup> Mann-Whitney-U-Test; <sup>b</sup> Kruskal-Wallis-Test

In der Gruppe mit durch Ocriplasmin-Injektion (ohne Durchführung einer PPV) **gelöster vitreomakulärer Traktion** (45 Augen) konnte eine Visusverbesserung um -0,11 logMAR (Median: -0,10), von 0,44 ± 0,21 logMAR (Median: 0,40 logMAR) auf 0,33 ± 0,23 logMAR (Median: 0,30 logMAR) erzielt werden, wohingegen die Visusentwicklung in der Gruppe mit **ungelöster Traktion** (37 Augen) bzw. durch PPV gelöster Traktion mit einer mittleren Visusverbesserung von -0,01 logMAR (Median: 0,00 logMAR), von 0,45 ± 0,24 logMAR (Median: 0,40 logMAR) auf 0,44 ± 0,37 logMAR (Median: 0,40 logMAR) geringer war (Mann-Whitney-U-Test p = 0,11).

In beiden Gruppen (Gruppe mit gelösten sowie Gruppe mit ungelösten Traktionen) kam es zu einer vorübergehenden Visusverschlechterung. In der Gruppe mit gelöster Traktion betrug der Visus nach einem Monat 0,46 ± 0,38 logMAR (Median: 0,40), was eine mittlere Visusverschlechterung um +0,02 logMAR (Median: 0,00 logMAR) im Vergleich zum Ausgangswert darstellt. In der Gruppe mit ungelöster Traktion war die Visusverschlechterung ausgeprägter. Der schlechteste Visuswert wurde 3 Monate nach Behandlung mit Ocriplasmin erreicht und betrug 0,57 ± 0,54 logMAR (Median: 0,45 logMAR), was im

#### 4. Ergebnisse

Vergleich zum Ausgangswert eine Visusverschlechterung von im Mittel +0,12 logMAR (Median: +0,05 logMAR) entspricht.

In der Gruppe mit **gelöster VMT** konnte bei mittelgroßen MF mit einer Visusverbesserung von -0,19 logMAR (Median: -0,20 logMAR) das beste Ergebnis erzielt werden, gefolgt von einer mittleren Visusverbesserung von -0,15 logMAR (Median: 0,00) bei kleinen MF. Die geringste Visusverbesserung wurde mit einem mittleren Wert von -0,07 logMAR (Median: 0,00) in der Gruppe mit isoliert vorliegender VMT erzielt. Es besteht jedoch keine statistische Signifikanz zwischen vorliegender Diagnose und Visusverbesserung (Kruskal-Wallis-Test  $p = 0,28$ ).

In der Gruppe mit **ungelöster VMT** konnten bei den kleinen MF mit einer mittleren Visusverbesserung von -0,35 logMAR (Median: -0,35 logMAR) die besten Visusergebnisse erzielt werden. Bei isolierter VMT blieb der Visus konstant [mittlere Visusveränderung: 0,00 logMAR (Median: -0,35 logMAR)]. In der Gruppe mit mittelgroßen MF bei gelöster VMT kam es hingegen zu einer Visusverschlechterung von im Mittel +0,10 logMAR (Median: +0,10 logMAR). Auch diese Ergebnisse zeigen keine statistische Signifikanz zwischen Diagnose und Visusverbesserung (Kruskal-Wallis-Test  $p = 0,12$ ).

In Tabelle 13 sind die mittleren Visus-Veränderungen nach Behandlungsergebnis (Patienten mit nach der Ocriplasmin-Injektion verschlossenem MF sowie Patienten mit unverschlossenem Makulaforamen) aufgelistet.

Tabelle 13: Visuentwicklung (Verschlossene MF versus unverschlossene MF)

	Patienten mit verschlossenem MF (ohne PPV) (n = 8)	Patienten mit unverschlossenem MF (mit und ohne PPV) (n = 17)	P-Wert <sup>a</sup>
<b>Visuentwicklung [logMAR] Mittelwert ± SD (Median)</b>			
1) Vor Ocriplasmin-Injektion	0,48 ± 0,13 (0,45)	0,59 ± 0,18 (0,60)	
2) 1 Monat nach Injektion	0,30 ± 0,10 (0,30)	0,76 ± 0,44 (0,65)	
3) 3 Monate nach Injektion	0,34 ± 0,08 (0,40)	0,60 ± 0,36 (0,60)	
4) 6 Monate nach Injektion	0,30 ± 0,12 (0,30)	0,50 ± 0,38 (0,50)	
5) Letzte Nachuntersuchung	0,23 ± 0,17 (0,20)	0,47 ± 0,29 (0,50)	
<b>Visuentwicklung [logMAR] Mittelwert ± SD (Median)</b>	-0,25 (-0,25)	-0,12 (-0,10)	0,29

MF Makulaforamen; PPV Pars Plana Vitrektomie; SD Standardabweichung; <sup>a</sup> Mann-Whitney-U-Test

#### 4. Ergebnisse

In der Gruppe mit vorliegenden Makulaforamina, bei denen das Foramen nach Ocriplasmin offen geblieben war (68%), kam es einen Monat nach der Injektion zu einer Visusverschlechterung von  $0,59 \pm 0,18$  logMAR (Median: 0,60 logMAR) auf  $0,76 \pm 0,44$  logMAR (Median: 0,65 logMAR). Bis zur letzten Nachuntersuchung verbesserte sich der Visus wieder auf  $0,47 \pm 0,29$  logMAR (Median: 0,50 logMAR), sodass insgesamt eine Visusverbesserung um -0,12 logMAR (Median: -0,10 logMAR) erreicht werden konnte.

In der Gruppe mit durch Ocriplasmin verschlossenen Makulaforamina (32%) verbesserte sich der Visus von  $0,48 \pm 0,13$  logMAR (Median: 0,45 logMAR) auf  $0,23 \pm 0,17$  logMAR (Median: 0,20 logMAR) und somit im Mittel um -0,25 logMAR (Median: -0,25 logMAR).

Im Vergleich dieser beiden Gruppen konnte folglich in der Gruppe mit durch Ocriplasmin verschlossenem Makulaforamen eine stärkere Visusverbesserung erzielt werden, wobei eine Signifikanz nicht vorliegt (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,29$ ).

#### 4.2.5.3. Funktionelles Ergebnis nach Vitrektomie

Im Vergleich der Patienten mit und ohne Vitrektomie konnten bei der letzten Nachuntersuchung in beiden Gruppen Visusverbesserungen festgestellt werden, wobei die Ergebnisse in der Gruppe ohne Vitrektomie besser ausfielen, aber ohne statistische Signifikanz waren (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,73$ ).

Der Visus verbesserte sich in der Gruppe ohne Vitrektomie im Mittel um -0,09 logMAR (Median: -0,17 logMAR) von  $0,39 \pm 0,20$  logMAR (Median: 0,40 logMAR) vor Ocriplasmin auf  $0,30 \pm 0,25$  logMAR (Median: 0,23 logMAR), wohingegen der Visuswert in der Gruppe mit Vitrektomie sich im Mittel um -0,05 logMAR (Median: -0,10 logMAR) verbesserte, nämlich von  $0,52 \pm 0,24$  logMAR (Median: 0,50 logMAR) vor Ocriplasmin auf  $0,47 \pm 0,35$  logMAR (Median: 0,40 logMAR), wie aus Tabelle 14 zu entnehmen ist.

Tabelle 14: Visusentwicklung (Vergleich Patienten mit Vitrektomie und Patienten ohne Vitrektomie)

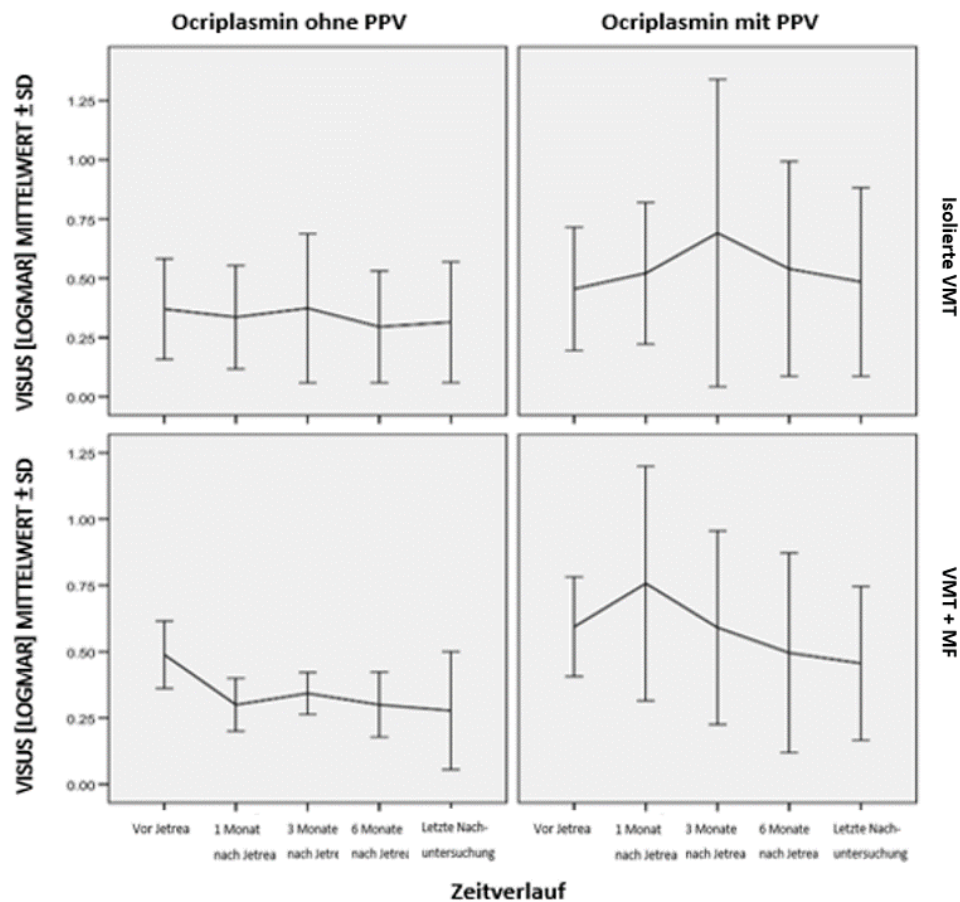
	Augen ohne Vitrektomie (n = 46)	Augen mit Vitrektomie (n = 36)	P-Wert <sup>a</sup>
<b>Visus-Veränderung</b>			
- Vor Ocriplasmin-Injektion	$0,39 \pm 0,20$ (0,40)	$0,52 \pm 0,24$ (0,50)	
- 1 Monat nach Injektion	$0,33 \pm 0,20$ (0,30)	$0,64 \pm 0,39$ (0,50)	
- 3 Monate nach Injektion	$0,37 \pm 0,27$ (0,30)	$0,64 \pm 0,52$ (0,55)	
- 6 Monate nach Injektion	$0,30 \pm 0,21$ (0,20)	$0,52 \pm 0,40$ (0,55)	
- Letzte Nachuntersuchung	$0,30 \pm 0,25$ (0,23)	$0,47 \pm 0,35$ (0,40)	
<b>Visus-Veränderung [logMAR]</b> Mittelwert (Median)	-0,09 (-0,17)	-0,05 (-0,10)	0,73

<sup>a</sup> Mann-Whitney-U-Test

#### 4. Ergebnisse

In Diagramm 19 sind die funktionellen Ergebnisse der Untergruppen: isolierte VMT und VMT + MF bei ausschließlicher Behandlung mit Ocriplasmin oder bei Ocriplasmin in Kombination mit Vitrektomie zu verschiedenen Endpunkten (1, 3 und 6 Monate sowie zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung) dargestellt. Aus Tabelle 15 sind die dazu berechneten mittleren Visusverbesserungen abzulesen.

Diagramm 19: Visusentwicklung im Verlauf der Nachuntersuchungen – Aufteilung nach Diagnose (Isolierte VMT sowie VMT mit vorhandenem MF) und nach Therapie (Ocriplasmin ohne PPV sowie mit PPV)



VMT vitreomakuläre Traktion, MF Makulaforamen, PPV Pars-Plana-Vitrektomie, SD Standardabweichung

#### 4. Ergebnisse

Tabelle 15: Mittlere Visusveränderungen (Vergleich nach Vitrektomie versus keine Vitrektomie bei isoliert vorliegender VMT sowie VMT mit MF)

	Patienten mit isolierter VMT (n = 57)	Patienten mit VMT + MF (n = 25)	P-Wert <sup>a</sup>
<b>Visus-Veränderung in Augen ohne Vitrektomie</b> [logMAR] Mittelwert (Median)	-0,05 (-0,05)	-0,21 (-0,30)	0,09
<b>Visus-Veränderung in Augen mit Vitrektomie</b> [logMAR] Mittelwert (Median)			
- 1 Monat nach Injektion	+0,06 (+0,05)	+0,17 (+0,10)	0,80
- 3 Monate nach Injektion	+0,23 (0,05)	0,00 (+0,05)	0,22
- Letzte Nachuntersuchung	0,00 (-0,05)	-0,13 (-0,05)	0,08

VMT vitreomakuläre Traktion; MF Makulaforamen; <sup>a</sup> Mann-Whitney-U-Test

In der Gruppe mit isolierter VMT ohne durchgeführte PPV hat sich die mittlere bestkorrigierte Sehschärfe um im Mittel -0,05 logMAR (Median: -0,05 logMAR) verbessert. Eine ausgeprägtere Visusverbesserung konnte in der Gruppe der Makulaforamina ohne PPV erzielt werden. In dieser Gruppe kam es zu einer mittleren Visusverbesserung um -0,21 logMAR (Median: -0,30 logMAR). Eine vorübergehende Visusverschlechterung ist in diesen beiden Gruppen nicht aufgetreten. Eine statistische Signifikanz im Vergleich dieser beiden Gruppen bezüglich der mittleren Visusveränderung liegt nicht vor (Mann-Whitney-U-Test p = 0,09).

Betrachtet man den Kurvenverlauf der Gruppen mit stattgefundener PPV in Diagramm 19, so kann sowohl in der Gruppe mit isoliert vorliegender VMT als auch in der Gruppe mit vorhandenem Makulaforamen eine im Zeitverlauf vorübergehende Visusverschlechterung beobachtet werden.

In der Gruppe mit isolierter VMT und PPV hat sich der Visus drei Monate nach der Ocriplasmin-Injektion um im Mittel +0,23 logMAR (Median: +0,05 logMAR) verschlechtert und verbesserte sich anschließend wieder, um zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung wieder den Ausgangswert zu erreichen [Mittlere Verschlechterung: 0,00 logMAR (Median: -0,05 logMAR)].

In der Gruppe mit MF und PPV verschlechterte sich der Visuswert einen Monat nach Ocriplasmin um im Mittel +0,17 logMAR (Median: +0,10 logMAR), um sich bei der letzten Nachuntersuchung wieder zu verbessern. Die mittlere Verbesserung lag zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung bei -0,13 logMAR (Median: -0,05 logMAR) und war demnach besser als der Ausgangswert.

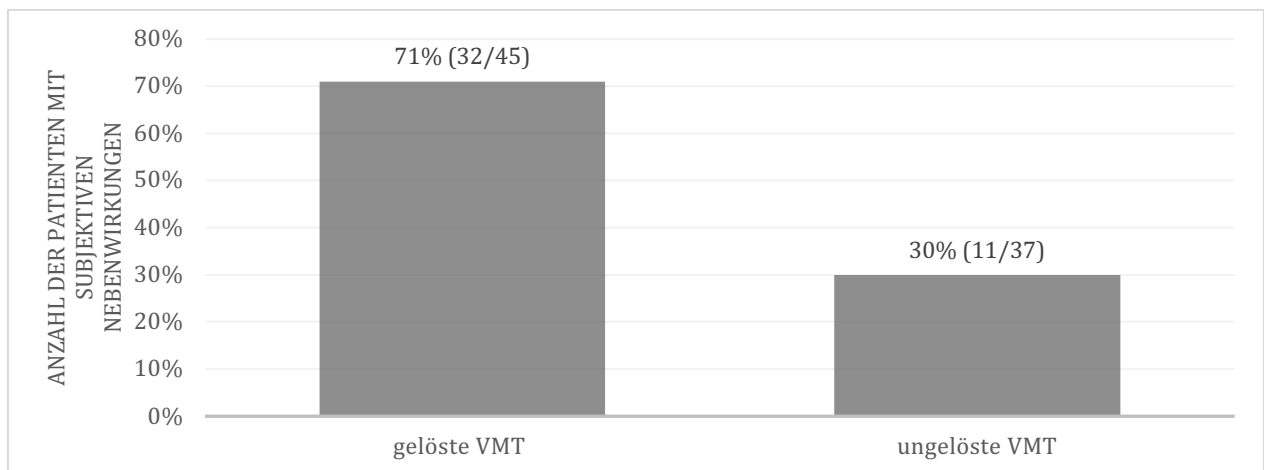
Die vorübergehend starke Visusverschlechterung mit anschließender Visusverbesserung ist am ehesten der misslungenen Behandlung mit Ocriplasmin mit anschließend durchgeführter Vitrektomie zu erklären, durch die sich der Visus verbesserte.

### 4.2.6. Subjektive Nebenwirkungen

Weitere Untersuchungsergebnisse, die ermittelt wurden, sind die von den Patienten empfundenen subjektiven Nebenwirkungen durch die intravitreale Ocriplasmin-Injektion. Insgesamt berichteten 52% der Patienten (43/82) über subjektive Nebenwirkungen im Laufe der Nachbeobachtungszeit von im Mittel 10 Monaten. Beschrieben wurden Augenschmerzen nach Injektion, vorübergehender Visusverlust oder Visusverschlechterung, Lichtblitze (= Photopsien), verzerrte Wahrnehmung der Umwelt (= Metamorphopsien), farblich veränderte Wahrnehmung der Umgebung (= Dyschromatopsien) sowie andere optische Empfindungen, die keinem der oben genannten Phänomene zugeordnet werden können wie Wahrnehmung von Wolken, Würmern, Seifenblasen, Kringeln, Kreisen oder fliegenden Mücken (Mouches volantes).

Subjektive Nebenwirkungen konnten in 44% (25/57) bei isoliert vorliegender VMT und in 72% (18/25) bei vorhandenem Makulaforamen diagnostiziert werden (Exakter Test nach Fisher  $p = 0,03$ ). Wie aus Diagramm 20 zu entnehmen berichteten die Patienten mit gelöster vitreomakulärer Traktion mit 71% (32/45) signifikant häufiger über subjektiv wahrgenommene Nebenwirkungen als Patienten mit ungelöster Traktion mit einem Prozentwert von 30% (11/37) (Exakter Test nach Fisher  $p < 0,001$ ).

Diagramm 20: Subjektive Nebenwirkungen bei Patienten mit gelöster VMT versus ungelöster VMT



VMT vitreomakuläre Traktion; Exakter Test nach Fisher  $p < 0,001$

Allgemein betrachtet hielten die Nebenwirkungen im Mittel  $6,72 \pm 12,32$  Tage (Median: 1,00 Tage) und maximal 2 Monate an.

Die verschiedenen Arten der subjektiven Nebenwirkungen sowie ihre Dauer sind aus Tabelle 16 zu entnehmen.

#### 4. Ergebnisse

Tabelle 16: Subjektive Nebenwirkungen Art und Dauer der Nebenwirkungen

	Anzahl der Patienten	Dauer der Nebenwirkungen Mittelwert $\pm$ SD (Median); Min – Max
<b>Allgemein: Auftreten von subjektiven NW</b>	52% (43/82)	6,72 $\pm$ 12,32 Tage (Median: 1,00 Tage); 0 – 60 Tage
<b>Photopsien</b>	28% (23/82)	3,68 $\pm$ 10,20 Tage (Median: 0,00 Tage); 0 – 60 Tage
<b>Dyschromatopsien</b>	12% (10/82)	1,49 $\pm$ 6,78 Tage (Median: 0,00 Tage); 0 – 45 Tage
<b>Metamorphopsien</b>	9% (7/82)	1,72 $\pm$ 7,45 Tage (Median: 0,00 Tage); 0 – 45 Tage
<b>Weitere optische Wahrnehmungen</b>	18% (15/82)	1,43 $\pm$ 6,18 Tage (Median: 0,00 Tage); 0 – 45 Tage
<b>Visusverminderung</b>	22% (18/82)	2,48 $\pm$ 6,95 Tage (Median: 0,00 Tage); 0 – 30 Tage
<b>Visusverlust</b>	20% (16/82)	1,55 $\pm$ 5,34 Tage (Median: 0,00 Tage); 0 – 30 Tage
<b>Schmerzen</b>	5% (4/82)	0,09 $\pm$ 0,42 Tage (Median: 0,00 Tage); 0 – 3 Tage

NW Nebenwirkung; SD Standardabweichung

Am häufigsten kam es zur Wahrnehmung von Lichtblitzen (Photopsien), was bei 28% der Fälle (23/82) zutraf. Diese waren temporär und hielten maximal zwei Monate, im Mittel  $3,68 \pm 10,20$  Tage (Median: 0,00 Tage) an. Von Dyschromatopsien berichteten 12% (10/82), von Metamorphopsien 9% (7/82) und von sonstigen optischen Wahrnehmungen, wozu auch die Mouches volantes zählen, immerhin 18% (15/82) der Patienten. Insgesamt hielten diese Veränderungen maximal 1,5 Monate an, die Dyschromatopsien im Mittel  $1,49 \pm 6,78$  Tage, die Metamorphopsien  $1,72 \pm 7,45$  Tage und die sonstigen optischen Wahrnehmungen  $1,43 \pm 6,18$  Tage.

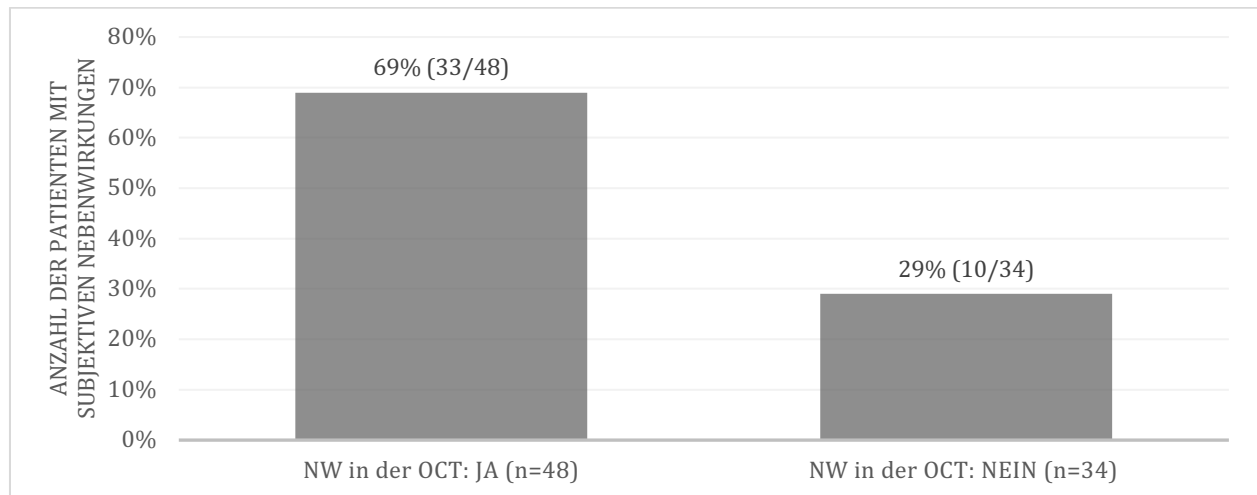
Weiterhin wurde über Visusverminderung geklagt. Bei 22% (18/82) kam es zu einer Visusverschlechterung, bei 20% (16/82) sogar zu einem subjektiven Visusverlust. Die Visusverschlechterung hatte eine mittlere Dauer von  $2,48 \pm 6,95$  Tagen (Median: 0,00 Tage), der Visusverlust von  $1,55 \pm 5,34$  Tagen (Median: 0,00 Tage). Insgesamt hielten sowohl Visusverminderung als auch Visusverlust nicht länger als 30 Tage an.

Lediglich 4 von 82 Patienten (5%) hatten nach der Injektion Augenschmerzen, die wie alle anderen subjektiv wahrgenommenen Nebenwirkungen mit einer maximalen Dauer von drei Tagen vorübergehend waren. Im Mittel dauerten diese Schmerzen  $0,09 \pm 0,42$  Tage (Median: 0,00 Tage), es bestand jedoch kein Anhalt für eine Endophthalmitis.

Aus Diagramm 21 wird deutlich, dass die subjektiv vom Patienten empfundenen Nebenwirkungen mit den Veränderungen aus der OCT korrelieren. Während in der Gruppe mit Veränderungen in der OCT 69% (33/48) der Patienten von subjektiv wahrgenommenen Nebenwirkungen berichteten, waren es in der Gruppe, in der keine Veränderungen in der OCT nach der Injektion von Ocriplasmin aufgetreten waren, mit 29% (10/34) signifikant weniger (Exakter Test nach Fisher  $p < 0,001$ ).

#### 4. Ergebnisse

Diagramm 21: Korrelation subjektive Nebenwirkungen mit objektiven Nebenwirkungen in der OCT



NW Nebenwirkungen; OCT Optische Kohärenztomographie; Exakter Test nach Fisher:  $p < 0,001$

Allgemein betrachtet kam es in der Gruppe, die über subjektive Nebenwirkungen klagte (siehe Tabelle 17), mit einer Visusverbesserung von  $-0,1$  logMAR (Median:  $-0,15$  logMAR), nämlich von  $0,46 \pm 0,23$  logMAR (Median:  $0,40$  logMAR) auf  $0,36 \pm 0,28$  logMAR (Median:  $0,25$  logMAR) dauerhaft zu einer ausgeprägteren Visusverbesserung als in der Gruppe ohne subjektive Nebenwirkungen, bei der mit  $0,44 \pm 0,23$  logMAR (Median:  $0,40$  logMAR) vor Injektion auf  $0,40 \pm 0,33$  logMAR (Median:  $0,30$  logMAR) im Follow-Up eine Visusverbesserung von  $-0,04$  logMAR ( $-0,10$  logMAR) erzielt werden konnte. Es besteht allerdings keine statistisch signifikante Korrelation zwischen subjektiven Nebenwirkungen und Visusverbesserung (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,39$ ).

Tabelle 17: Visusentwicklung (Vergleich Patienten mit subjektiven Nebenwirkungen versus ohne subjektive Nebenwirkungen)

	Visus [logMAR] Mittelwert $\pm$ SD (Median): <b>Vor Ocriplasmin- Injektion</b>	Visus [logMAR] Mittelwert $\pm$ SD (Median): <b>Letzte Nachuntersuchung</b>	Visus- Veränderung [logMAR] Mittelwert (Median)	P-Wert <sup>a</sup>
<b>Patienten mit subjektiven NW (n = 43)</b>	$0,46 \pm 0,23$ (0,40)	$0,36 \pm 0,28$ (0,25)	$-0,10$ ( $-0,15$ )	0,39
<b>Patienten ohne subjektive NW (n = 39)</b>	$0,44 \pm 0,23$ (0,40)	$0,40 \pm 0,33$ (0,30)	$-0,04$ ( $-0,10$ )	

SD Standardabweichung; NW Nebenwirkungen; <sup>a</sup> Mann-Whitney-U-Test

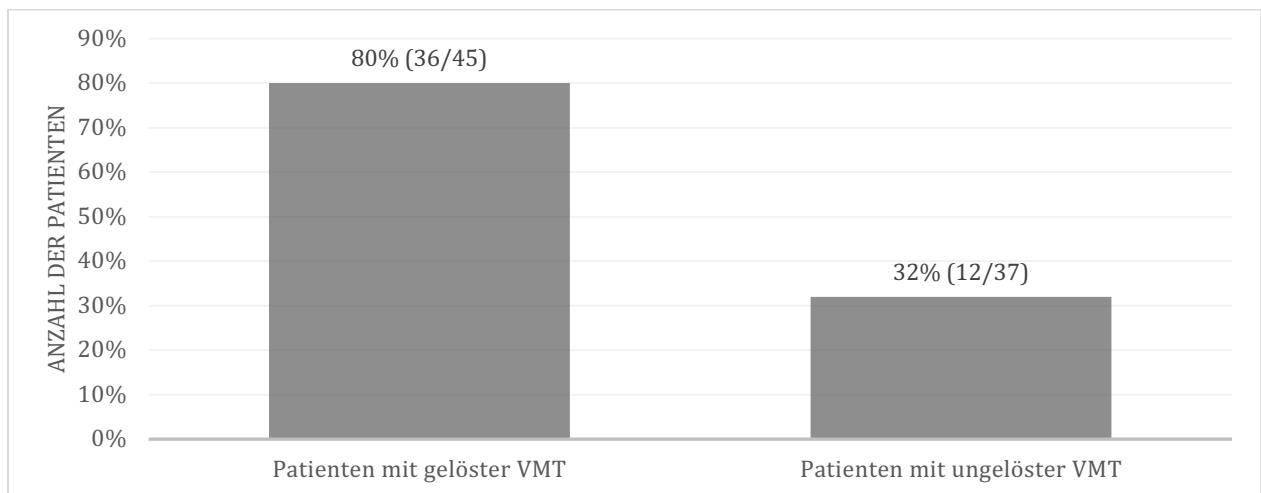


### 4.2.7. Objektive Netzhautveränderungen in der optischen Kohärenztomographie

Durch die optische Kohärenztomographie konnten verschiedene Netzhautveränderungen, die im Anschluss an die Behandlung mit Ocriplasmin entstanden waren, diagnostiziert werden. Diese schließen Veränderungen in der Photorezeptorenschicht der Retina, subretinale Flüssigkeitsansammlung bzw. - Vermehrung, Entstehen eines Makulaödems sowie einer epiretinalen Membran und die Netzhautablösung mit ein.

Abhängig vom Behandlungsergebnis zeigt sich, dass bei gelöster Traktion mit 80% (36/45) signifikant häufiger Veränderungen im Bereich der Netzhaut nachzuweisen waren als in der Gruppe mit durch Ocriplasmin ungelöster Traktion (Exakter Test nach Fisher  $p < 0,001$ ). Hier lag die Rate retinaler Veränderungen bei 32% (12/37), was aus Diagramm 22 zu entnehmen ist.

Diagramm 22: Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen in der optischen Kohärenztomographie

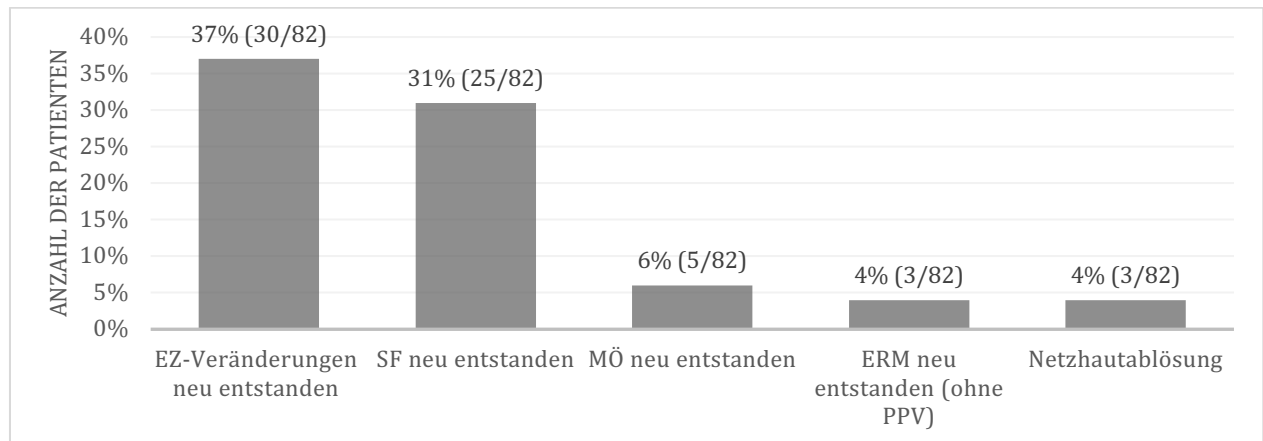


VMT Vitreomakuläre Traktion; Exakter Test nach Fisher:  $p < 0,001$

Veränderungen in der Photorezeptorschicht traten bei 37% (30/82), subretinale Flüssigkeit bei 31% (25/82), eine epiretinale Membran bei 4% (3/82) und ein zystoides Makulaödem bei 6% (5/82) der mit Ocriplasmin behandelten Patienten neu auf. Zudem konnte bei insgesamt 3 von 82 Patienten (4%) innerhalb von 8 Tagen nach der Ocriplasmin-Injektion eine Netzhautablösung diagnostiziert werden, welche umgehend chirurgisch behandelt wurde. Diese Ergebnisse sind in Diagramm 23 dargestellt.

#### 4. Ergebnisse

Diagramm 23: Auflistung der verschiedenen Nebenwirkungen in der optischen Kohärenztomographie



*EZ* Ellipsoide Zone; *SF* Subretinale Flüssigkeit; *MÖ* Makulaödem, *ERM* Epiretinale Membran; *PPV* Pars Plana Vitrektomie

Die Ergebnisse, differenziert nach den unterschiedlichen Arten der Nebenwirkungen und dem Behandlungsergebnis sind aus Tabelle 18 zu entnehmen.

Tabelle 18: Netzhautveränderungen in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis (gelöste VMT versus ungelöste VMT)

	Patienten mit gelöster VMT (ohne PPV) (n = 45)	Patienten mit ungelöster VMT (n = 37)	P-Wert <sup>a</sup>
<b>EZ-Veränderungen neu entstanden</b>	26/45 (58%)	4/37 (11%)	< 0,001
<b>SF neu entstanden</b>	20/45 (44%)	5/37 (14%)	0,003

*VMT* vitreomakuläre Traktion; *PPV* Pars Plana Vitrektomie; *EZ* Ellipsoide Zone; *SF* Subretinale Flüssigkeit

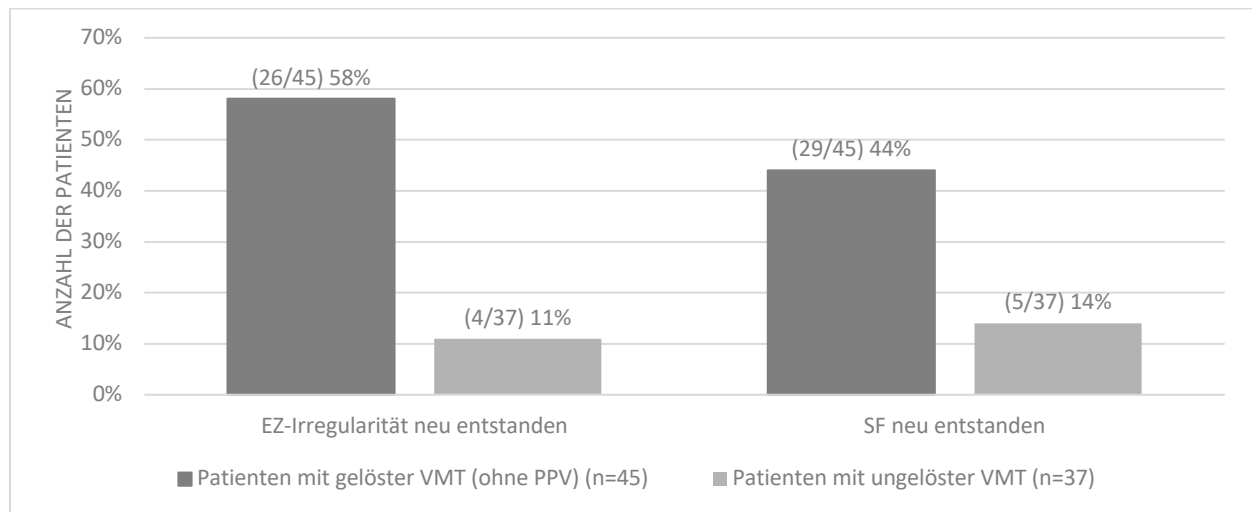
<sup>a</sup> Exakter Test nach Fisher

In Diagramm 24 werden die Häufigkeiten des Auftretens von subretinaler Flüssigkeit sowie von Unregelmäßigkeiten in der Photorezeptorschicht bei gelöster und ungelöster VMT dargestellt.

In der Gruppe mit gelöster Traktion erfolgten signifikant häufiger Unregelmäßigkeiten in der ellipsoiden Zone als auch subretinale Flüssigkeitsansammlungen. Veränderungen der ellipsoiden Zone konnten bei gelöster Traktion in 58%, bei ungelöster Traktion in 11% festgestellt werden (Exakter Test nach Fisher  $p < 0,001$ ). Zu subretinaler Flüssigkeitsansammlung kam es in der ersten Gruppe in 44%, in der zweiten Gruppe in 14% (Exakter Test nach Fisher  $p = 0,003$ ).

#### 4. Ergebnisse

Diagramm 24: Korrelation Traktionslösung und Ellipsoidzonen-Veränderung sowie Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit



EZ Ellipsoide Zone; SF Subretinale Flüssigkeit; VMT Vitreomakuläre Traktion; PPV Pars Plana Vitrektomie  
Exakter Test nach Fisher: EZ-Irregularität  $p = 0,003$ , Subretinale Flüssigkeit  $p < 0,001$

Beim Vergleich der Gruppe mit Netzhautstrukturveränderung mit der Gruppe ohne diese wird deutlich, dass in Bezug auf die Visusentwicklung kein signifikanter Unterschied besteht (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,26$ ). In der erstgenannten Gruppe verbesserte sich der Visus von  $0,44 \pm 0,21$  logMAR (Median: 0,40 logMAR) um  $-0,08$  logMAR (Median:  $-0,12$  logMAR) auf  $0,36 \pm 0,31$  logMAR (Median: 0,28 logMAR), in der zweiten Gruppe von  $0,46 \pm 0,25$  logMAR (Median: 0,40 logMAR) um  $-0,05$  logMAR (Median: 0,00 logMAR) auf  $0,41 \pm 0,30$  logMAR (Median: 0,40 logMAR).

Tabelle 19: Visusentwicklung in Abhängigkeit von den Netzhautveränderungen

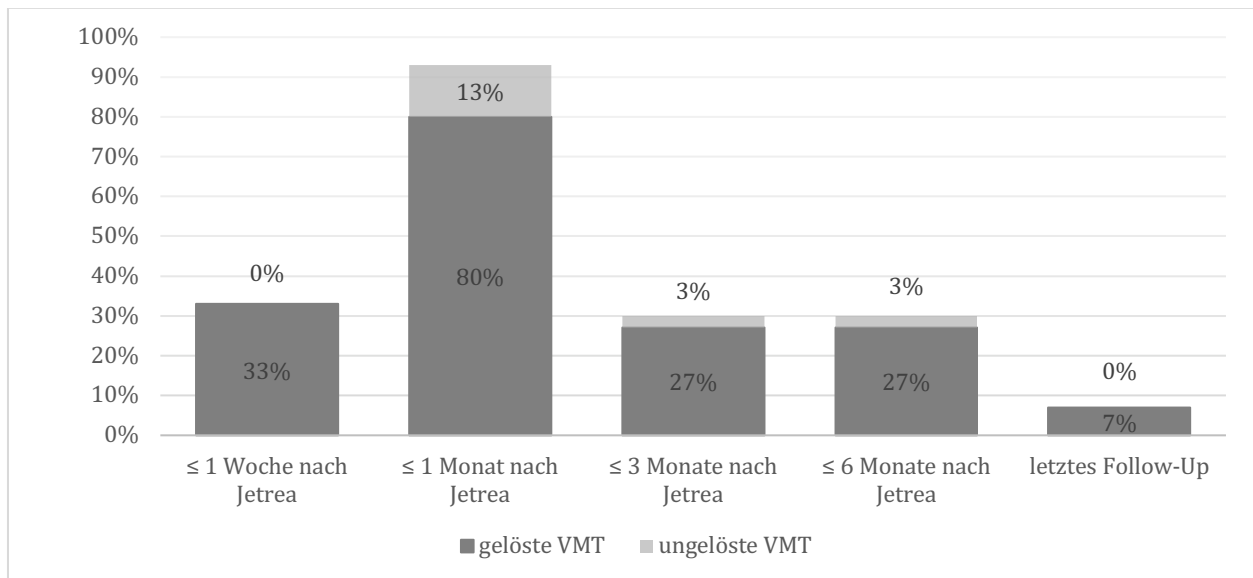
	Visus [logMAR] Mittelwert $\pm$ SD (Median): <b>Vor Ocriplasmin- Injektion</b>	Visus [logMAR] Mittelwert $\pm$ SD (Median): <b>Letzte Nachuntersuchung</b>	Visus- Veränderung [logMAR] Mittelwert (Median)	P-Wert <sup>a</sup>
<b>Netzhaut- veränderungen</b> (n = 34)	$0,44 \pm 0,21$ (0,40)	$0,36 \pm 0,31$ (0,28)	$-0,08$ ( $-0,12$ )	0,26
<b>Keine Netzhaut- veränderungen</b> (n = 48)	$0,46 \pm 0,25$ (0,40)	$0,41 \pm 0,30$ (0,40)	$-0,05$ (0,00)	

SD Standardabweichung; EZ Ellipsoide Zone; SF Subretinale Flüssigkeit; MÖ Makulaödem; ERM Epiretinale Membran; <sup>a</sup> Mann-Whitney-U-Test

#### 4.2.7.1. Veränderungen in der Photorezeptorschicht der Retina

Wie bereits erwähnt sind Unregelmäßigkeiten im Bereich der Photorezeptorschicht bei insgesamt 37% (30/82) der Fälle neu aufgetreten.

Diagramm 25: Entwicklung der ellipsoiden Zone im Zeitverlauf; Vergleich der Patienten mit gelöster Traktion versus ungelöster Traktion



##### VMT vitreomakuläre Traktion

Das Diagramm 25 zeigt die Entwicklung der EZ-Veränderungen im Zeitverlauf im Vergleich der Patienten mit gelöster versus Patienten mit ungelöster VMT. Die 100% stehen für die 30 Patienten, bei denen im Zeitverlauf Veränderungen in der Photorezeptorschicht aufgetreten sind.

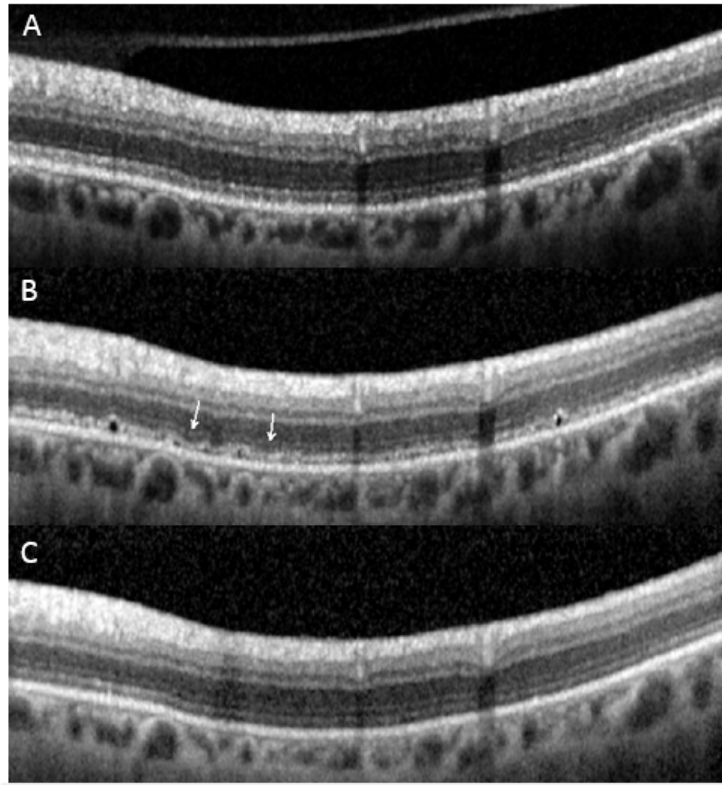
Eine Woche nach Ocriplasmin konnten nur bei gelöster Traktion Veränderungen nachgewiesen werden. Einen Monat nach Ocriplasmin konnten auch bei ungelöster Traktion Veränderungen festgestellt werden. In beiden Gruppen (gelöste Traktion sowie ungelöste Traktion) wurde nach einem Monat ein Maximum an Unregelmäßigkeiten der Photorezeptorschicht erreicht, wobei diese in der Gruppe mit gelöster VMT signifikant häufiger nachgewiesen wurden (Exakter Test nach Fisher  $p = 0,003$ ).

Im Verlauf der Nachuntersuchung kam es zu einer Normalisierung der anatomischen Struktur der ellipsoiden Zone, sodass zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung bei lediglich 7% (2/30) der Patienten, bei denen es zu Veränderungen in der Photorezeptorschicht gekommen war, diese nachgewiesen werden konnten. Dem Diagramm entsprechend sind die Veränderungen in der EZ-Schicht von vorübergehendem Charakter.

#### 4. Ergebnisse

In der optischen Kohärenztomographischen Abbildung, Abbildung 25, sind Veränderungen der ellipsoiden Zone, wie sie im Zeitverlauf vorübergehend auftreten können, dargestellt.

Abbildung 25: OCT-Aufnahme des Auges einer 59-jährigen Patientin mit Veränderung in der EZ-Schicht (Augenklinik der LMU München)



- A) Darstellung der Netzhautperipherie vor der Behandlung mit Ocriplasmin, der Visus betrug 0,3 logMAR
- B) 1 Monat nach der Behandlung mit Ocriplasmin. Die Pfeile markieren wellenförmige Strukturveränderungen im Bereich der Netzhaut im Bereich der Ellipsoid-Zone. Der Visus verschlechterte sich vorübergehend auf 0,5 logMAR.
- C) 6 Monate nach der Ocriplasmin-Verabreichung hat die Netzhaut eine physiologische Struktur angenommen. Die Veränderungen in der EZ-Schicht sind verschwunden und der Visus hat sich auf 0,3 logMAR verbessert und verbesserte sich weiterhin im Laufe der Nachuntersuchung auf 0,1 logMAR.

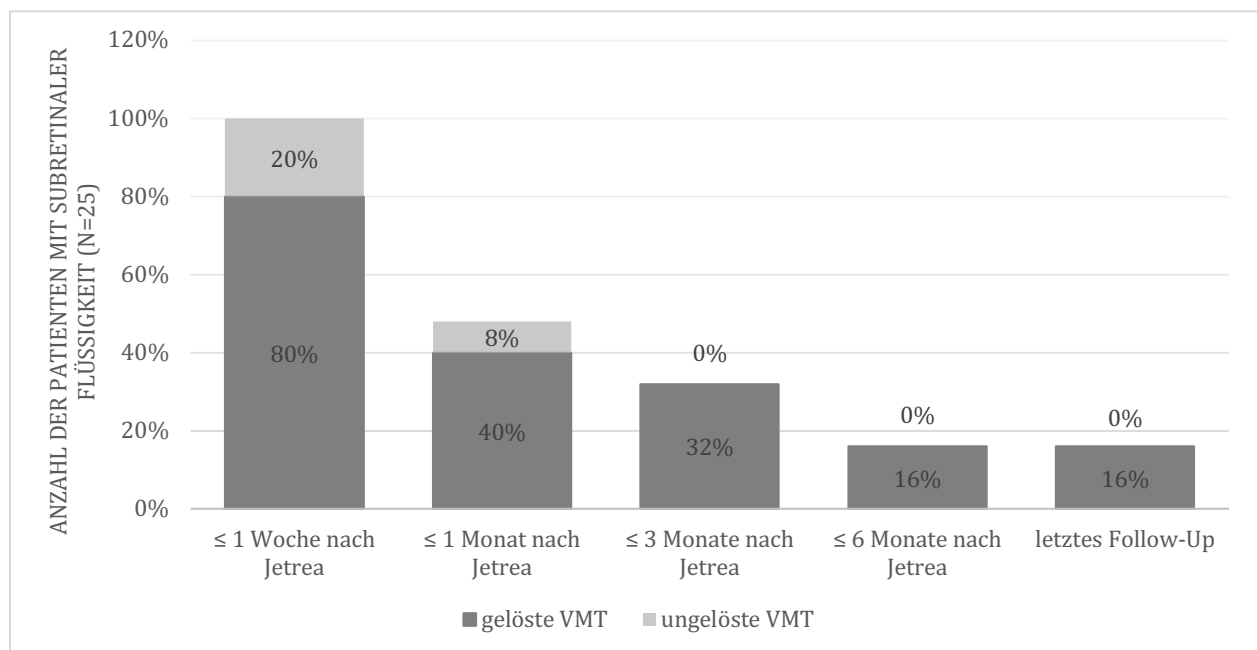
##### 4.2.7.2. Subretinale Flüssigkeit

Insgesamt konnte, wie in Abschnitt 4.2.6. bereits erwähnt, bei 25 Augen neu aufgetretene subretinale Flüssigkeit anhand der OCT nachgewiesen werden. In Diagramm 26 wird die Entwicklung von subretinaler Flüssigkeit im Zeitverlauf dargestellt. Die 100% stehen für die 25 Augen, bei denen im Zeitverlauf

#### 4. Ergebnisse

subretinale Flüssigkeit nachgewiesen wurde. Bereits eine Woche nach der Ocriplasmin-Injektion waren alle 25 Patienten betroffen (100%). In der Gruppe mit gelöster VMT kam es signifikant häufiger zu subretinaler Flüssigkeitsansammlung als bei ungelöster Traktion (Exakter Test nach Fisher  $p < 0,001$ ). In beiden Gruppen nahm die subretinale Flüssigkeit im Zeitverlauf stetig ab, 3 Monate nach Ocriplasmin konnte in der Gruppe mit ungelöster Traktion subretinal keine Flüssigkeit mehr nachgewiesen werden, in der Gruppe der gelösten Traktionen lag zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung bei 4 der 25 Augen (16%) noch subretinale Flüssigkeit vor.

Diagramm 26: Entwicklung von subretinaler Flüssigkeit im Zeitverlauf bei Patienten mit neu entstandener SF; Vergleich der Patienten mit gelöster Traktion versus ungelöste Traktion



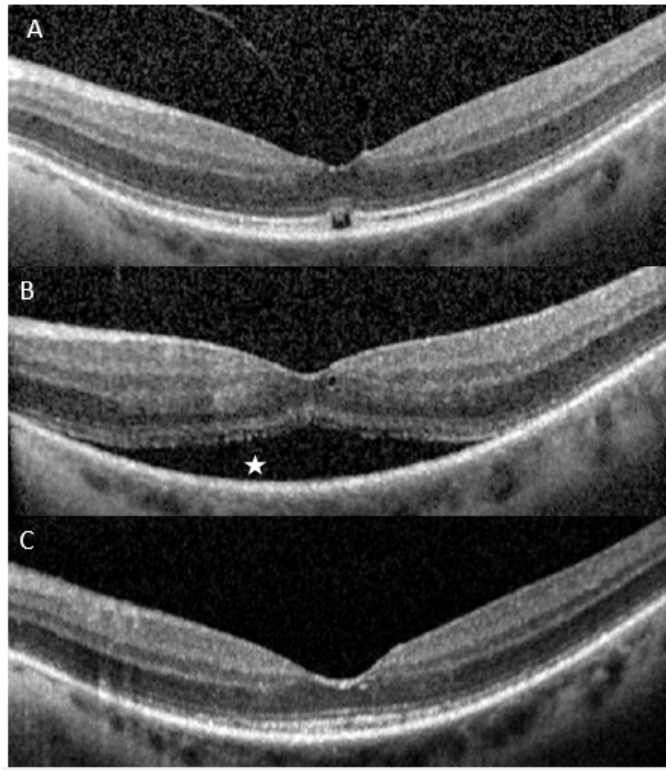
#### VMT vitreomakuläre Traktion

Bei 64% (16/25) der Augen, bei denen sich subretinale Flüssigkeit in den Kontrolluntersuchungen neu entwickelt hatte, traten gleichzeitig Veränderungen in der ellipsoiden Zone auf. Im Vergleich dazu trat in der Gruppe, in der die subretinale Flüssigkeitsansammlung gleich geblieben war, in 25% (14/57) der Fälle eine Veränderung in der ellipsoiden Zone auf. Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von subretinaler Flüssigkeit und Strukturveränderungen in der ellipsoiden Zone der Retina (Exakter Test nach Fisher  $p = 0,001$ ).

In Abbildung 26 ist die Entstehung von subretinaler Flüssigkeit, wie sie in der OCT auftreten kann, abgebildet. Zu erkennen ist, dass Strukturveränderungen (Auflockerung) der ellipsoiden Zone im Bereich der Makula entstanden sind.

#### 4. Ergebnisse

Abbildung 26: OCT-Aufnahme des Auges einer 73-jährigen Patientin mit Entstehung von subretinaler Flüssigkeit (Augenklinik der LMU München)



- A) Morphologie der Makula vor der Behandlung mit Ocriplasmin. Zu sehen ist eine isoliert vorliegende vitreomakuläre Anheftung mit Andeutung von subretinaler Flüssigkeit. Der Visus beträgt 0,3 logMAR.
- B) Einen Tag nach der Injektion hat sich die Glaskörperanheftung vollständig von der Netzhaut gelöst. Es ist eine Anhebung der Netzhaut an der mit dem Stern markierten subretinalen Flüssigkeit sichtbar. Der Visus hat sich verschlechtert und beträgt 0,4 logMAR.
- C) 3 Monate später war die Flüssigkeit vollständig resorbiert, in der OCT bestehen noch leichte Signalverstärkungen im Bereich der Photorezeptorenschicht. Der Visus betrug bei der letzten Nachuntersuchung 0,1 logMAR, eine Vitrektomie hat nicht stattgefunden.

##### 4.2.7.3. Netzhautödem

Bei 54 von 82 Patienten (66%) lag bereits vor der Ocriplasmin-Injektion eine einzelne zugbedingte Zyste im Bereich der Anheftung vor.

Diagramm 27 zeigt die Entwicklung der traktionsbedingten Zysten im Zeitverlauf im Vergleich bei Patienten mit gelöster VMT versus Patienten mit ungelöster Traktion. Die 54 Patienten, bei denen vor der Ocriplasmin-Injektion eine Zyste im Bereich der Makula diagnostiziert wurde, werden mit 100% gleichgesetzt.

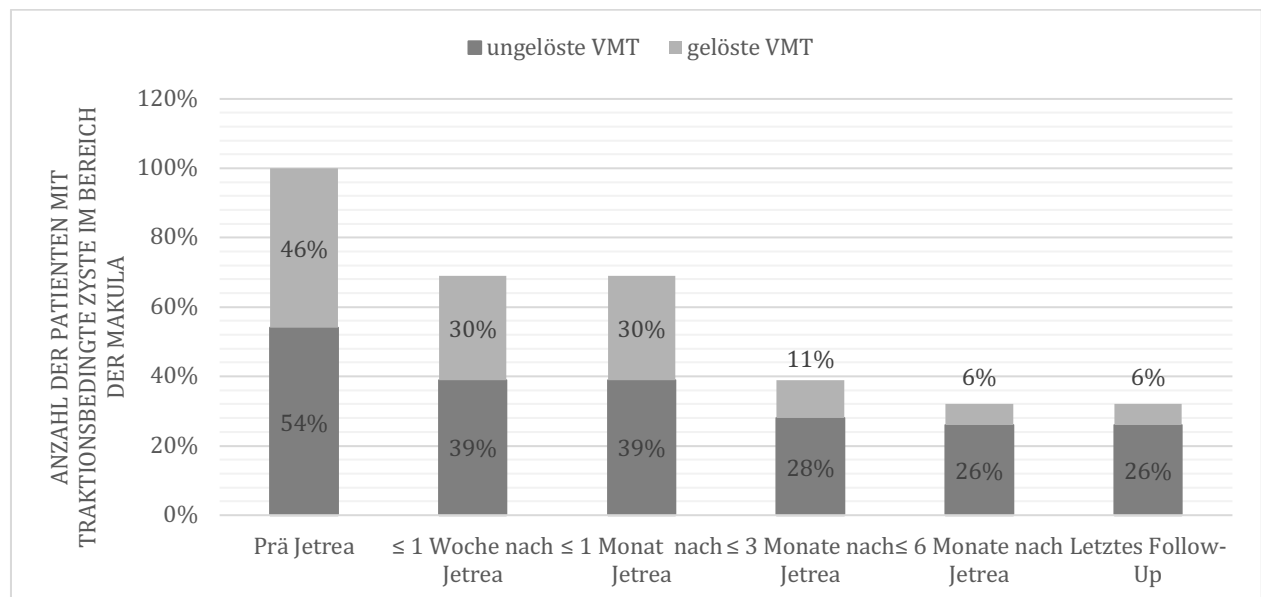
#### 4. Ergebnisse

Eine Zyste lag bei Patienten mit ungelöster Traktion (54%) etwa gleich häufig vor wie bei Patienten mit durch Ocriplasmin gelöster Traktion (46%).

Nach der Behandlung mit Ocriplasmin nahm die Anzahl der Zysten in beiden Gruppen ab. Eine Woche nach Ocriplasmin hatten 69% eine Zyste, nach 3 Monaten 39% und nach mehr als 6 Monaten zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung war bei 32% noch eine Zyste nachzuweisen.

In der Gruppe mit der durch die Ocriplasmin-Injektion gelösten Traktion konnte ein stärkerer Rückgang an traktionsbedingten Zysten notiert werden als in der Gruppe mit ungelöster Traktion. Der prozentuale Anteil der Patienten mit einer makulären Zyste lag zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung in der erstgenannten Gruppe bei 6% versus 26% in der zweiten Gruppe.

Diagramm 27: Anzahl der Patienten mit einzelner (traktionsbedingter) Zyste im Bereich der Makula



#### VMT Vitreomakuläre Traktion

Bei 6% (5/82) aller Augen hat sich nach der Ocriplasmin-Injektion ein neues, ausgeprägtes Makulaödem entwickelt. Bei einem Patienten trat das Makulaödem eine Woche, bei 2 Patienten einen Monat und bei zwei weiteren Patienten 3 Monate nach der Ocriplasmin-Injektion auf.

2 der 5 Augen (40%) waren bereits vor Ocriplasmin-Injektion an einer retinalen Komorbidität erkrankt.

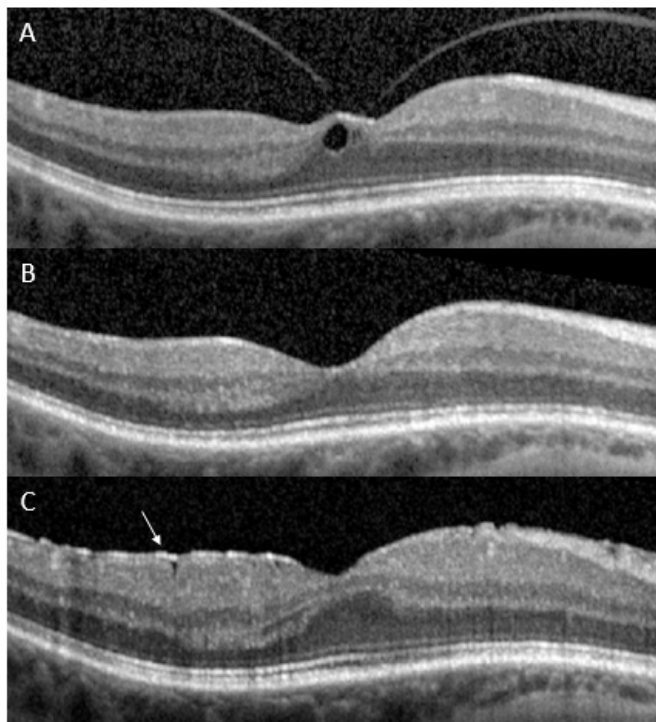


### 4.2.7.4. Epiretinale Membran

Eine weitere Veränderung in der OCT ist die, wie in Abschnitt 4.2.6. erwähnte und bei 4% (3/82) der Patienten neu entstandene epiretinale Membran. Diese trat vor Durchführung einer Vitrektomie auf und ist demnach nicht auf diese zurückzuführen.

In Abbildung 27 ist eine ERM, wie sie nach der Behandlung mit Ocriplasmin ohne Vitrektomie entstanden ist, dargestellt. Die ERM ist in der OCT als hyperreflektive Zone, der Netzhaut aufliegend, sichtbar und ist in Bild C mit einem Pfeil markiert.

Abbildung 27: OCT-Aufnahme des Auges einer 51-jährigen Patientin mit Entstehung einer epiretinalen Membran (Augenklinik der LMU München)



- A) Makula vor der Behandlung mit Ocriplasmin, der Visus beträgt 0,3 logMAR. Zu sehen ist eine vitreomakuläre Traktion mit einer einzelnen Zyste im Bereich der Glaskörperanheftung.
- B) 1 Monat nach Ocriplasmin hat sich die Glaskörperanheftung gelöst und die Makulazyste ist verschwunden. Die Netzhautstruktur wirkt gleichmäßig und der Visus beträgt 0,2 logMAR.
- C) 6 Monate nach der Behandlung hat sich die Netzhautstruktur stark verändert, sie ist unregelmäßig geworden und es hat sich eine epiretinale Membran gebildet, die mit dem Pfeil gekennzeichnet ist. Der Visus ist dennoch besser geworden und liegt bei 0,1 logMAR, eine Vitrektomie wurde nicht durchgeführt.

## 4. Ergebnisse

Bei den Patienten mit Vitrektomie trat nach deren Durchführung in 28% (10/36) der Fälle eine epiretinale Membran auf. Obwohl ein Peeling der inneren Grenzmembran (ILM) zur Vermeidung der Proliferation von Zellen im Bereich zwischen Netzhaut und Glaskörper durchgeführt worden war und somit der Entstehung einer epiretinalen Membran bei einer Vitrektomie prophylaktisch vorgebeugt wurde, konnte die Entstehung dennoch nicht immer verhindert werden.

### 4.2.7.5. Netzhautablösung

Als gravierende Nebenwirkung ist in 3 Fällen (4%) von einer Netzhautablösung zu berichten. Eine Netzhautablösung, wie sie in der optischen Kohärenztomographie diagnostiziert werden kann, ist in Abbildung 28 zu sehen.

Beim ersten Patienten handelt es sich um einen 50-jährigen männlichen Patienten mit phakem Linsenzustand, einer isoliert auftretenden Vitreomakulären Traktion der Länge 529 µm, keinen Komorbiditäten und einem Ausgangsvisus von 0,1 logMAR. Der Patient berichtete über 4 Tage lang anhaltenden Visusverlust, der mit Photopsien einherging. Ab dem 5. Tag post Injektionem konnte der Patient seine Umgebung in gelber Farbe wahrnehmen. Bei der ophthalmologischen Untersuchung am 8. Tag nach der Injektion konnte schließlich in der OCT eine Netzhautablösung nachgewiesen werden, die umgehend durch eine Vitrektomie behandelt wurde. Zu vermerken ist allerdings, dass das primäre Ziel, die Lösung der vitreomakulären Traktion, bei diesem Patienten erreicht wurde.

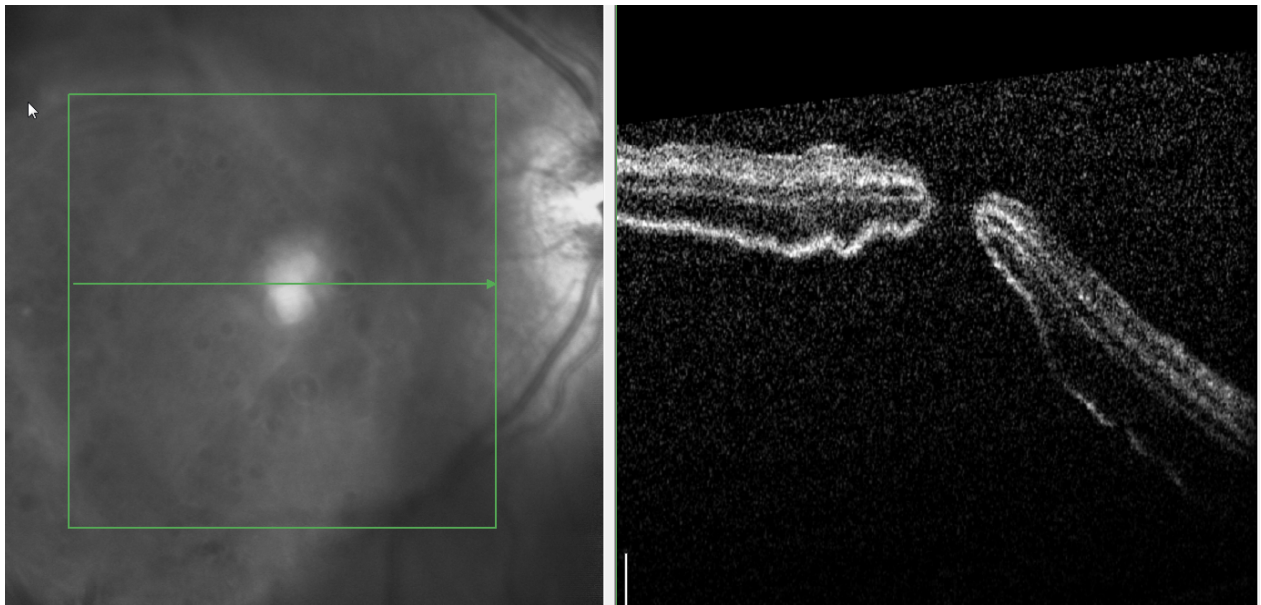
Im zweiten Fall handelt es sich um eine 55-jährige Patientin mit phakem Linsenzustand, einer vitreomakulären Traktion der Größe 300 µm mit vorhandenem Makulaforamen der Größe 304 µm. Auch bei dieser Patientin waren keine Komorbiditäten bekannt und die OCT präsentierte ein unauffälliges Bild. Der Visus der Patientin lag vor der Behandlung bei 0,5 logMAR. Auch diese Patientin berichtete von einer Visusverschlechterung mit vorhandenen Photopsien, die insgesamt 7 Tage bis zur Therapie der Netzhautablösung anhielten. Der Visus lag bei 2,3 logMAR, konnte durch die im Anschluss durchgeführte Vitrektomie auf 0,6 logMAR (6 Monate nach Ocriplasmin) angehoben werden. Bei dieser Patientin war es ebenfalls zu einer Lösung der Traktion gekommen, das Makulaforamen musste jedoch durch die Vitrektomie verschlossen werden.

Der dritte Patient, bei dem wir von einer Netzhautablösung berichten können, ist ein 88-jähriger Patient mit pseudophakem Linsenzustand, bei dem eine Adhäsion der Länge 3829 µm ohne Makulaforamen vorlag. Als Komorbidität war bei diesem Patienten eine exsudative AMD bekannt. In der OCT zeigten sich ein ausgeprägtes Netzhautödem sowie subretinale Flüssigkeit, eine Pigmentepithelabhebung und intraretinale Lipidablagerungen. Der Ausgangsvisus lag bei 0,7 logMAR und verschlechterte sich innerhalb

#### 4. Ergebnisse

von einem Monat auf 1,3 logMAR. Bei der Kontrolle einen Monat nach der intravitrealen Ocriplasmin-Injektion wurden schließlich die Netzhautablösung sowie eine in der Länge unveränderte vitreomakuläre Traktion diagnostiziert. Außerdem waren in der OCT eine Zunahme des Makulaödems sowie eine Zunahme der Pigmentepithelabhebung, der intraretinalen Lipidablagerungen und der subretinalen Flüssigkeit auffällig. Bei diesem Patienten musste zweimal eine Vitrektomie durchgeführt werden, da es nach der ersten Vitrektomie erneut zu einer Netzhautablösung gekommen war. Der Visus lag nach drei Monaten bei 2,3 logMAR und konnte nach der zweiten Vitrektomie und nach IVOMs (Lucentis) zur Behandlung des Makulaödems auf 1,6 logMAR angehoben werden.

Abbildung 28: OCT-Aufnahme des Auges einer 55-jährigen Patientin einen Tag nach der Applikation von Ocriplasmin. Zu sehen ist eine Netzhautablösung, der Visus hat sich von 0,5 logMAR auf 2,3 logMAR verschlechtert. Es wurde im Anschluss eine Vitrektomie vorgenommen.



### 4.3. Ergebnisse aus anderen klinischen Studien

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse verschiedener publizierter Studien übersichtlich dargestellt.

Im Diskussionsabschnitt werden die Ergebnisse der Studien mit denen der vorliegenden Studie verglichen.

Tabelle 20: Baseline-Parameter der Zulassungsstudie und weiterer publizierter Studien

Autor (Studie)	Jahr (Land)	Augen-Anzahl	Alter	Geschl. (weiblich)	Nachbeobach-tungszeit
<b>Stalmans et al. 2013 (MIVI)</b>	2012 (USA)	464	k.A.	68%	6 Monate
<b>Khanani et al. 2019 (OBRIT)</b>	2018 (USA)	539	71	64%	k.A.
<b>Tadayoni et al. 2018 (OVIID-1)</b>	2018 (EU, Kanada)	464	72	74%	k.A.
<b>Haynes et al. 2017 (BEAVRS)</b>	2014 (GB)	241	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Paul et al. 2017 (EXPORT)</b>	2017 (Deutschland)	167	73	71%	k.A.
<b>Dugel et al. 2016 (OASIS)</b>	2016 (USA)	146	69	70%	24 Monate
<b>Heider et al. 2018</b>	2016 (Deutschland)	96	71	57%	7 Monate
<b>Figueira et al. 2016</b>	2016 (Portugal)	83	71	69%	4 Monate
<b>Novack et al. 2015</b>	2015 (USA)	74	k.A.	k.A.	12 Monate
<b>Barca et al. 2018</b>	2018 (Italien)	74	71	62%	6 Monate
<b>Paul et al. 2017</b>	2015 (Deutschland)	59	72	69%	1 Monat
<b>Sharma et al. 2015</b>	2015 (USA)	58	72	66%	9 Monate
<b>Willekens et al. 2015</b>	2015 (Deutschland)	38	k.A.	k.A.	1 Monat
<b>Nudleman et al. 2016</b>	2014 (USA)	36	74	70%	1 Monat
<b>Warrow et al. 2015</b>	2015 (USA)	35	70	66%	3 Monate
<b>Steel et al. 2016</b>	2015 (GB)	31	72	71%	k.A.
<b>Muqit et al. 2018</b>	2018 (USA)	25	71	68%	k.A.
<b>Chatziralli et al. 2016a</b>	2015 (Griechenland)	24	71	67%	2 Monate
<b>Quezada-Ruiz et al. 2015b</b>	2015 (USA)	23	74	74%	6 Monate
<b>Maier et al. 2015</b>	2013 (Deutschland)	21	72	81%	4 Monate
<b>Itoh et al. 2016</b>	2014 (USA)	19	70	74%	3 Monate
<b>Singh et al. 2014</b>	2013 (USA)	17	69	65%	1 Monat
<b>Lommatzsch et al. 2014</b>	2014 (Deutschland)	14	k.A.	k.A.	3 Monate

k.A. keine Angabe; *MIVI* Microplasmin for Intravitreal Injection; *ORBIT* Ocriplasmin Research to Better Inform Treatment; *OVIID-1* Ocriplasmin for Vitreomacular Traction Intravitreal Injection Decisions; *BEAVRS* British and Eire Association of Vitreoretinal Surgeons; *EXPORT* Ocriplasmin Treatment Effects among Retinal Experts; *OASIS* Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole

#### 4. Ergebnisse

Tabelle 21: Gelöste Traktionen in der Zulassungsstudie und in weiteren publizierten Studien

Autor (Studie)	VMT Anzahl	Gelöste VMT
Stalmans et al. 2013	464	27%
Khanani et al. 2019	539	59%
Tadayoni et al. 2018	464	47%
Haynes et al. 2017	241	34%
Paul et al. 2017	167	47%
Dugel et al. 2016	146	42%
Heider et al. 2018	96	42%
Figueira et al. 2016	83	57%
Novack et al. 2015	74	24%
Barca et al. 2018	74	60%
Paul et al. 2017	59	46%

Autor (Studie)	VMT Anzahl	Gelöste VMT
Sharma et al. 2015	58	50%
Willekens et al. 2015	38	71%
Nudleman et al. 2016	36	42%
Warrow et al. 2015	35	43%
Steel et al. 2016	31	61%
Muqit et al. 2018	25	58%
Chatziralli et al. 2016a	24	67%
Quezada-Ruiz et al. 2015b	23	48%
Maier et al. 2015	21	71%
Itoh et al. 2014	19	47%
Singh et al. 2014	17	47%

VMT Vitreomakuläre Traktion

Tabelle 22: Verschlussene Makulaforamina in der Zulassungsstudie und in anderen Studien

Autor (Studie)	MF Anzahl	MF Verschluss
Stalmans et al. 2012	106	41%
Khanani et al. 2019	137	32%
Tadayoni et al. 2018	56	60%
Haynes et al. 2017	112	28%
Dugel et al. 2016	50	30%
Heider et al. 2018	5	0%
Figueira et al. 2016	12	50%
Sharma et al. 2018	15	27%
Lommatzsch et al. 2014	4	25%

Autor (Studie)	MF Anzahl	MF Verschluss
Willekens et al. 2015	10	40%
Nudleman et al. 2016	9	78%
Warrow et al. 2015	6	17%
Steel et al. 2016	31	36%
Muqit et al. 2018	6	67%
Chatziralli et al. 2016a	7	29%
Quezada-Ruiz et al. 2015b	8	25%
Singh et al. 2014	5	80%

MF Makulaforamen

#### 4. Ergebnisse

Tabelle 23: Retinale Veränderungen in der Zulassungsstudie und in anderen publizierten Studien

<b>Autor (Studie)</b>	<b>Defekt der ellipsoiden Zone</b>	<b>Subretinale Flüssigkeit</b>	<b>Makulaödem</b>	<b>Netzhaut-ablösung</b>
<b>Stalmans et al. 2012</b>	k.A.	k.A.	5%	k.A.
<b>Khanani et al. 2019</b>	0%	0,2%	k.A.	0,2%
<b>Tadayoni et al. 2018</b>	k.A.	k.A.	11%	1%
<b>Haynes et al. 2017</b>	10%	k.A.	k.A.	3%
<b>Dugel et al. 2016</b>	1%	12%	k.A.	2%
<b>Figueira et al. 2016</b>	17%	19%	k.A.	k.A.
<b>Barca et al. 2018</b>	4%	9%	k.A.	0%
<b>Sharma et al. 2015</b>	26%	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Willekens et al. 2015</b>	k.A.	37%	k.A.	3%
<b>Nudleman et al. 2016</b>	56%	73%	k.A.	k.A.
<b>Warrow et al. 2015</b>	29%	3%	k.A.	3%
<b>Steel et al. 2016</b>	k.A.	k.A.	k.A.	6%
<b>Chatziralli et al. 2016a</b>	17%	17%	13%	0%
<b>Quezada-Ruiz et al. 2015b</b>	43%	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Maier et al. 2015</b>	5%	k.A.	k.A.	k.A.
<b>Itoh et al. 2014</b>	37%	37%	k.A.	k.A.
<b>Singh et al. 2014</b>	41%	29%	k.A.	k.A.
<b>Lommatzsch et al. 2014</b>	k.A.	k.A.	7%	k.A.

k.A. keine Angabe

#### 4. Ergebnisse

Tabelle 24: Art und Häufigkeit der subjektiven Nebenwirkungen in der Zulassungsstudie und in anderen publizierten Studien

Autor (Studie)	Mouches volantes / Dyschromatopsien / Metamorphopsien	Photopsien / Photophobie	Verschwommen Sehen/Visusver- schlechterung / Visusverlust	Schmerzen nach Injektion
Stalmans et al. 2012	17% / k.A. / k.A.	12% / k.A.	9% / 5% / k.A.	14%
Barca et al. 2018	4% / 7% / k.A.	7% / k.A.	5% / k.A. / k.A.	k.A.
Khanani et al. 2019	10% / k.A. / k.A.	14% / k.A.	k.A. / 7% / 0%	k.A.
Tadayoni et al. 2018	16% / 6% / k.A.	22% / 5%	12% / 1% / k.A.	9%
Dugel et al. 2016	38% / 38% / 11%	9% / 13%	19% / 12% / 12%	13%
Singh et al. 2014	35% / k.A. / k.A.	52% / 6%	35% / 29% / k.A.	18%
Warrow et al. 2015	23% / 9% / k.A.	37% / k.A.	20% / k.A. / k.A.	k.A.
Sharma et al. 2015	26% / k.A. / 3%	31% / 5%	12% / 3% / k.A.	k.A.
Chatziralli et al. 2016a	13% / k.A. / k.A.	21% / 4%	25% / k.A. / k.A.	4%
Itoh et al. 2014	k.A. / 37% / k.A.	32% / k.A.	63% / k.A. / k.A.	k.A.
Figueira et al. 2016	k.A. / k.A. / k.A.	43% / k.A.	k.A. / k.A. / 29%	31%
Haynes et al. 2017	k.A. / 6% / k.A.	12% / 3%	k.A. / k.A. / k.A.	0%
Lommatzsch et al. 2016	43% / 43% / 28%	71% / k.A.	k.A. / k.A. / k.A.	k.A.
Novack et al. 2015	11% / k.A. / k.A.	12% / k.A.	k.A. / 19% / 3%	14%
Quezada-Ruiz et al. 2015b	52% / 9% / 22%	22% / k.A.	k.A. / k.A. / k.A.	k.A.

k.A. keine Angabe

Tabelle 25: Mittlere und prozentuale Visusverbesserung in der Zulassungsstudie und in anderen publizierten Studien

Autor (Studie)	Mittlere Visusverbesserung alle Patienten	Prozentuale Visusverbesserung
Stalmans et al. 2012	- 0,07 logMAR	≥ 2 Visusstufen: 28% ≥ 3 Visusstufen: 12%
Dugel et al. 2016	k.A.	≥ 2 Visusstufen: 51%
Warrow et al. 2015	k.A.	≥ 2 Visusstufen: 23%
Quezada-Ruiz et al. 2015b	- 0,12 logMAR	k.A.
Khanani et al. 2019	- 0,10 logMAR	k.A.
Figueira et al. 2016	- 0,10 logMAR	≥ 1 Visusstufe: 44%
Heider et al. 2018	- 0,19 logMAR	≥ 3 Visusstufen: 35%
Maier et al. 2016a	- 0,02 logMAR	k.A.
Itoh et al. 2014	- 0,10 logMAR	k.A.
Chatziralli et al. 2016a	- 0,05 logMAR	k.A.
Sharma et al. 2015	- 0,15 logMAR	k.A.
Singh et al. 2014	- 0,04 logMAR	k.A.

k.A. keine Angabe

#### 4. Ergebnisse

Tabelle 26: Mittlere Visusentwicklung nach Diagnose und Behandlungsergebnis

Autor (Studie)	Mittlere Visusverbesserung nach Diagnose	Mittlere Visusverbesserung nach Behandlungsergebnis
Stalmans et al. 2012	k.A.	k.A.
Dugel et al. 2016	k.A.	k.A.
Warrow et al. 2015	k.A.	gelöste VMT: - 0,14 logMAR ungelöste VMT: - 0,05 logMAR
Quezada-Ruiz et al. 2015b	k.A.	k.A.
Khanani et al. 2019	k.A.	k.A.
Figueira et al. 2016	isolierte VMT: - 0,15 logMAR VMT + MF: - 0,35 logMAR	gelöste VMT: - 0,2 logMAR ungelöste VMT: - 0,05 logMAR offenes MF: + 0,15 logMAR verschlossenes MF: + 0,35 logMAR
Heider et al. 2018	k.A.	k.A.
Maier et al. 2016b	k.A.	k.A.
Itoh et al. 2014	k.A.	k.A.
Chatziralli et al. 2016a	isolierte VMT: - 0,23 logMAR VMT + MF: - 0,41 logMAR	gelöste VMT: - 0,01 logMAR ungelöste VMT: - 0,03 logMAR
Sharma et al. 2015	isolierte VMT: - 0,05 logMAR MF + VMT: - 0,47 logMAR	gelöste VMT: - 0,19 logMAR ungelöste VMT: - 0,12 logMAR
Singh et al. 2014	k.A.	k.A.
Willekens et al. 2015	Isolierte VMT: - 0,04 logMAR MF + VMT: - 0,13 logMAR	k.A.

k.A. keine Angabe; VMT vitreomakuläre Traktion; MF Makulaforamen

Tabelle 27: Mittlere Visusverbesserungen bei Vitrektomien

Autor (Studie)	Augen-Anzahl	Mittlere Visusverbesserung	Prozentuale Visusverbesserung
Jackson et al. 2013b	259	- 0,25 logMAR	≥ 1 Visusstufe: 64% ≥ 2 Visusstufen: 33%
Greven et al. 2016	22	- 0,23 logMAR	k.A.
Gonzalez et al. 2015	37	- 0,18 logMAR	≥ 1 Visusstufe: 76%

k.A. keine Angabe (Gonzalez et al. 2015)

Tabelle 28: Ergebnisse der pneumatischen Vitreolyse in verschiedenen Studien

Autor (Studie)	Medikament/ Augen	gelöste VMT	verschlosse- nes MF	Visus	NW
Ozdemir et al. 2019	SF6: 9 Augen; C3F8: 4 Augen	100%	0%	- 0,19 logMAR	8% Netzhautriss
Chan et al. 2017	C3F8: 50 Augen	86%	67%	- 0,10 logMAR	2% AR
Steinle et al. 2017	C3F8: 30 Augen	83%	k.A.	k.A.	3% Glaukom
Han et al. 2019	C3F8: 26 Augen	100%	65%	- 0,35 logMAR	4% AR
Haas et al. 2018	C3F8: 7 Augen	86%	0%	k.A.	14% AR

VMT vitreomakuläre Traktion; MF Makulaforamen; NW Nebenwirkungen; k.A. keine Angabe; AR Ablatio retinae (= Netzhautablösung) (Ozdemir et al. 2019)



## 5. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die Wirkungen und Nebenwirkungen von Ocriplasmin bei vitreomakulärer Traktion (VMT) mit oder ohne vorhandenem Makulaforamen (MF) im klinischen Alltag überprüft. In dieser retrospektiven Studie wurden insgesamt 82 Patienten, die an der LMU in München im Zeitraum von Juli 2013 bis Dezember 2016 eine einmalige intravitreale Injektion von 125 µm Ocriplasmin zur Behandlung einer vitreomakulären Traktion mit oder ohne Makulaforamen erhalten hatten, untersucht. Bei 57 Augen lag eine isolierte symptomatische vitreomakuläre Traktion vor, bei 25 Augen eine vitreomakuläre Traktion in Kombination mit einem Makulaforamen, davon 17 kleine Makulaforamina und acht mittelgroße. Die Patienten wurden in regelmäßigen Abschnitten (1, 3 und 6 Monate sowie einer letzten Nachuntersuchung) in die Klinik zur klinischen Beurteilung eingeladen. Mittels optischer kohärenztomographischer Schnittbilder wurde der Netzhautstatus überprüft. Als morphologisches Ziel legten wir für die vorliegende Studie die Lösung der vitreomakulären Traktion sowie den Verschluss eines eventuell vorhandenen Makulaforamens fest. Funktionelles Ziel der Arbeit war eine Visusverbesserung.

### 5.1. Vergleich der Ausgangsdaten

Die vorliegende Studie mit den 82 Patienten ist eine Studie mit einer vergleichsweise großen Studienpopulation.

Noch größere Populationen mit mehr als 100 Augen konnten in der Zulassungsstudie (MIVI-Trial) mit 464 Patienten sowie in den multizentrischen Studien: ORBIT, OVIID-1, BEAVRS, EXPORT und OASIS verzeichnet werden (*ORBIT* Ocriplasmin Research to Better Inform Treatment; *OVIID-1* Ocriplasmin for Vitreomacular Traction Intravitreal Injection Decisions; *BEAVRS* British and Eire Association of Vitreoretinal Surgeons; *EXPORT* Ocriplasmin Treatment Effects among Retinal Experts; *OASIS* Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole). Bei der von Haynes et al. 2014 in Großbritannien publizierten BEAVRS- Studie sowie der von Paul et al. 2017 in Deutschland publizierten EXPORT-Studie handelt es sich um retrospektive Studien. Die anderen genannten Studien sind prospektive Studien. Die zwei Studien mit den größten Studienpopulationen, die in den USA durchgeführte und von Khanani et al 2018 publizierte ORBIT-Studie sowie die ebenfalls 2018 publizierte in Europa sowie Kanada durchgeführte OVIID-1-Studie mit 539 bzw. 464 Augen, sind gleichzeitig auch die aktuellsten. Die Ergebnisse dieser Studien sowie die Ergebnisse aus weiteren publizierten Studien wurden mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Arbeit verglichen und sind aus den Tabellen 20 und 21 (S. 87, 88) zu entnehmen (Haynes et al. 2017; Stalmans et al. 2012; Khanani et al. 2019; Dugel et al. 2016; Paul et al. 2017; Tadayoni et al. 2018).

Das durchschnittliche Alter betrug in der vorliegenden Studie 72 Jahre und liegt damit im Mittelbereich des Alters anderer bisher publizierter Studien mit mittleren Altersangaben zwischen 69 und 74 Jahren (Nudleman et al. 2016; Singh et al. 2014; Quezada-Ruiz et al. 2015b; Dugel et al. 2016). Mit einem Frauenanteil von 65% waren in der vorliegenden Studie sowie auch in den Studien aus Tabelle 20 (S. 87) deutlich häufiger Frauen von einer VMT betroffen als Männer. Als Erklärung kann der sinkende Östrogenspiegel bei Frauen in der Menopause mit verminderter Hyaluronsäure-Synthese und folglich schnellerer Glaskörperverschwendung und dadurch induziertem häufigerem Auftreten einer VMT in Betracht gezogen werden (Dugel et al. 2016; Sharma et al. 2015; Chatziralli et al. 2016b). Die mittlere Nachbeobachtungsdauer in der vorliegenden Studie lag im Durchschnitt bei 14 Monaten. Es handelt sich demnach um eine Studie mit einer vergleichsweise längeren Nachbeobachtungszeit. Die Nachbeobachtungszeiten aus anderen Studien, die mit Ocriplasmin durchgeführt wurden, sind aus Tabelle 20 (S. 87) zu entnehmen. Die Studie von Dugel et al. weist mit 24 Monaten die längste Nachbeobachtungszeit auf (Dugel et al. 2016).

## 5.2. Morphologische Ergebnisse

### 5.2.1. Gelöste vitreomakuläre Traktion

Nach einer mittleren Nachuntersuchungszeit von 10 Monaten wurde in unserer Studie bei 57% aller Patienten eine Lösung der Traktion nachgewiesen. Dieser Wert ist höher als der in der Zulassungsstudie ermittelte Wert von ca. 27% gelösten Traktionen (Stalmans et al. 2012). Dies kann an dem klinischen Charakter mit einer besseren Patientenselektion in der vorliegenden Studie liegen. So wiesen zum Beispiel nur 4% (3/82) der Traktionen eine Länge von  $> 1500 \mu\text{m}$  auf, ein Faktor, der das Ergebnis nach Haller positiv beeinflusst (Haller et al. 2015). In anderen klinischen Studien, die seit der Markteinführung von Ocriplasmin durchgeführt und publiziert wurden, liegen die Traktionslösungsraten zwischen 24% und 71% (Novack et al. 2015; Willekens et al. 2015; Maier et al. 2015), meistens jedoch über dem Wert aus der Zulassungsstudie, wie aus Tabelle 21 (S. 88) ersichtlich ist. Somit liegt der in der vorliegenden Studie ermittelte Wert im Mittelbereich.

In der vorliegenden Studie hatten sich 52% aller Traktionen innerhalb der ersten drei Monate gelöst. Zwei weitere Traktionen lösten sich 6 Monate nach der Ocriplasmin-Injektion. Man kann also davon ausgehen, dass das Medikament innerhalb der ersten drei Monate seine Wirkung entfaltet und anschließend bei Behandlungsmisserfolg eine Vitrektomie in Betracht gezogen werden sollte. Besteht neben der VMT ein Makulaforamen (MF), so reicht die alleinige Traktionslösung nicht aus, um als morphologischer Behandlungserfolg zu gelten. Neben der Traktionslösung muss der Verschluss des Foramens erfolgen.

Deswegen werden die Ergebnisse der Gruppe mit isoliert vorliegender VMT und der Gruppe mit zusätzlichem MF in dieser Studie getrennt voneinander untersucht.

Unter den Subgruppen konnte die höchste Traktionslösungsrate mit 88% bei vorliegendem Makulaforamen erzielt werden. In der Gruppe mit isoliert vorliegender VMT lag die Lösungsrate hingegen nur bei 40% (23/57). In den bisher publizierten Studien gibt es für dieses Phänomen noch keine Erklärungsansätze. Eventuell ist die hintere Glaskörperabhebung (HGA) bei vorliegendem MF schon so weit fortgeschritten, dass sich der Glaskörper in diesen Augen leichter von der Makula ablösen kann. Zu beachten bleibt jedoch dass, wie bereits im Ergebnisteil dieser Arbeit ausgeführt, bei vorhandenem MF erst ein Behandlungserfolg eingetreten ist, sobald sich das MF verschlossen hat.

### 5.2.2. Verschlossenes Makulaforamen

Von den 25 Augen mit vorhandenem Makulaforamen bei zeitgleich bestehender VMT kam es bei 8 Augen (32%) zum Verschluss des Foramens.

Steel et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass sich die Verschlusswahrscheinlichkeit der Makulaforamina umgekehrt proportional zu deren Größe verhält. Je größer der Durchmesser des MF, desto weniger wahrscheinlich verschließt es sich (Steel et al. 2016). Diese Aussage konnte auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Von den 8 verschlossenen MF waren 7 (41%) klein und (Durchmesser:  $< 250 \mu\text{m}$ ) eines (13%) mittelgroß (Durchmesser:  $250 \mu\text{m} - 400 \mu\text{m}$ ).

Die Verschlussrate der MF war in der Zulassungsstudie höher als in der vorliegenden Studie und lag dort bei ca. 41%. Dabei kam es wie auch in der vorliegenden Studie mit ca. 58% häufiger zum Verschluss von kleinen MF (Durchmesser:  $< 250 \mu\text{m}$ ) als von mittelgroßen (Durchmesser:  $250 \mu\text{m} - 400 \mu\text{m}$ ), wo die Verschlussrate bei 37% lag (Stalmans et al. 2012).

In verschiedenen publizierten klinischen Studien liegt die Verschlussrate von Makulaforamina zwischen 0% und 80% (Heider et al. 2018; Singh et al. 2014). Zu beachten ist dabei, dass die Anzahl der Makulaforamina je nach Studie variierte und in einigen Studien sehr klein war, sodass dadurch die Aussagekraft zur Verschlussrate eingeschränkt verwertbar ist. Bei Sharma et al. wurden z.B. 15 Makulaforamina behandelt, in der Studie von Singh et al. waren es nur 5. Die genaue Anzahl der Makulaforamina, die in den Studien vorlagen sowie die prozentuale Verschlussrate sind aus Tabelle 22 (S. 88) zu entnehmen.

Wie bei der Lösung der vitreomakulären Traktion kann für die Zeit bis zum Verschluss des Makulaforamens bei der Behandlung mit Ocriplasmin ebenfalls von einer maximalen Wirkdauer von drei Monaten

## 5. Diskussion

ausgegangen werden. Nach einem Monat waren in der vorliegenden Studie 6 Makulaforamina verschlossen, zwischen dem ersten und dritten Monat (ohne operative Intervention) weitere zwei.

Bei nach der Behandlung mit Ocriplasmin nicht verschlossenen MF konnte in der vorliegenden Studie bei 88% eine Vergrößerung des MF mit einer Verdickung und Anhebung der Lochränder festgestellt werden. Dieses Phänomen wurde auch in zahlreichen anderen klinischen Studien beschrieben und ging teilweise mit einer signifikanten Visusverschlechterung einher (Figueira et al. 2016; Chatziralli et al. 2016b; Chatziralli et al. 2016a; Haynes et al. 2017). Maier et al. erklärten dieses Phänomen mit der Proliferation retinaler Gliazellen im Bereich des Foramens. Bleibt der Verschluss des Foramens durch die Behandlung mit Ocriplasmin aus, so kontrahieren sich diese Zellen im Randbereich des Foramens, was eine Verdickung der Ränder bewirkt und zu einer Abhebung der Lochränder führt (Maier et al. 2016a). Haynes et al. stellten eine weitere Hypothese auf, durch die es zu einer Vergrößerung der MF kommen kann. Durch die von Ocriplasmin induzierte Vitreolyse verstärkt sich der Zug auf die Netzhaut vor allem im Bereich des Foramens, wodurch es folglich zu einer Vergrößerung des Foramens mit einem Anheben der Foramenränder kommt (Haynes et al. 2017). Wie der genaue Pathomechanismus abläuft ist noch nicht geklärt und bleibt zu erforschen.

Bei nach dem dritten Monat unverschlossenem Makulaforamen oder einem nach Injektion vergrößertem Makulaforamen sollte umgehend eine operative Intervention erfolgen, um eine weitere Vergrößerung des MF sowie eine Visusverschlechterung zu verhindern.

Da die Verschlussrate von mittelgroßen Foramina mit 37% gering ist und das Risiko einer Vergrößerung des Foramens nicht unerheblich ist, sollte bei diesen Patienten die Vitrektomie als Alternativtherapie unbedingt in Erwägung gezogen werden.

### 5.3. Nebenwirkungen

#### 5.3.1. Netzhautveränderungen und Komplikationen

Ein Hauptaugenmerk wurde in der Studie auf die durch Ocriplasmin verursachten Nebenwirkungen und Komplikationen gelegt. Freund et al. haben als erste Studiengruppe von einer Veränderung der ellipsoiden Zone der Retina durch die Ocriplasmin-Injektion berichtet (Freund et al. 2013).

Die Veränderungen in der ellipsoiden Zone und die Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit kamen in der Studie mit 37% bzw. 31% ungefähr gleich oft vor. Ähnlich hohe Werte konnten, wie aus Tabelle 23 (S. 89) zu entnehmen, in den Studien von Singh et al., Itoh et al. und Nudelman ermittelt werden (Singh et al. 2014; Itoh et al. 2014; Nudleman et al. 2016). Die Studie von Nudleman et al. weist dabei mit in 67% der

## 5. Diskussion

Fälle aufgetretenen Veränderungen in der ellipsoiden Zone und in ca. 73% subretinaler Flüssigkeit die höchsten Werte auf (Nudleman et al. 2016).

In den Studien von Figueira et al., Chatziralli et al., Nudleman et al. sowie Singh et al. trat subretinale Flüssigkeit zeitgleich und in etwa gleicher prozentualer Häufigkeit wie die Veränderungen der ellipsoiden Zone auf, was auch in der vorliegenden Studie der Fall war (Figueira et al. 2016; Chatziralli et al. 2016a; Nudleman et al. 2016; Singh et al. 2014). Singh et al. sowie Lavine et al. gehen soweit und stellen die Hypothese auf, dass die Veränderungen der ellipsoiden Zone mit der Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit korrelieren und häufiger bei erfolgreicher Behandlung auftreten (Singh et al. 2014; Lavine et al. 2019).

Dass retinale Veränderungen häufiger bei erfolgreicher Behandlung auftreten, konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. So wurden bei erfolgreich gelöster Traktion mit 80% signifikant häufiger Veränderungen im Bereich der Netzhaut festgestellt als bei ungelöster Traktion mit nur 32% (Exakter Test nach Fisher  $p < 0,001$ ).

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass diese strukturellen Netzhautveränderungen vorübergehend waren. Zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung konnte bei 4 Patienten subretinale Flüssigkeit und bei 2 Patienten eine Veränderung der Photorezeptorschicht nachgewiesen werden.

Der genaue Pathomechanismus für die Veränderungen ist nicht vollständig klar und sollte in nachfolgenden Studien untersucht werden. In den zwei Studien von Chen et al. und Libby et al. wird als mögliche Ursache der Strukturveränderung der äußeren Netzhaut die Interaktion von Ocriplasmin mit Laminin, einem Strukturprotein im Bereich der Photorezeptorschicht, in Erwägung gezogen (Chen et al. 2009; Libby et al. 1999). Haynes et al. erklären, dass möglicherweise Ocriplasmin mit seiner kleinen Größe von 27,2 kDa durch die Netzhaut wandert und unterhalb der Netzhaut die Ansammlung von Flüssigkeit begünstigt (Haynes et al. 2017). Dieser Hypothese ist nachzugehen und gegebenenfalls zu prüfen, ob Ocriplasmin selbst diese Strukturveränderungen verursacht, eines seiner Spaltprodukte oder ein anderes Enzym, welches durch Ocriplasmin aktiviert wird und toxisch wirken kann (Vielmuth et al. 2016; Schumann et al. 2015b).

Weitere Netzhautveränderungen nach der intravitrealen Injektion waren in dieser Studie bei 6% ein neu aufgetretenes Makulaödem, bei 4% eine neu entstandene epiretinale Membran sowie bei 4% eine Netzhautablösung. In anderen Studien kam es bei bis zu 13% zu einem Makulaödem (Chatziralli et al. 2016a) und bei bis zu 6% zu einer Netzhautablösung (Steel et al. 2016).

Die Entstehung einer epiretinalen Membran wird in anderen klinischen Studien nicht erwähnt.

Komplikationen, die in anderen Arbeiten, jedoch nicht in der vorliegenden notiert wurden, waren in zwei Studien eine Endophthalmitis (Heider et al. 2018; Haynes et al. 2017; Novack et al. 2015), Netzhautblutungen (Dugel et al. 2016), Konjunktivalblutungen bei bis zu 15% der Patienten (Stalmans et al. 2012; Novack et al. 2015; Dugel et al. 2016), eine neu entstandene Katarakt bei bis zu 16% (Dugel et al.

2016; Sharma et al. 2015; Stalmans et al. 2012) sowie eine anteriore Uveitis (Figueira et al. 2016; Sharma et al. 2015).

Eine Netzhautablösung tritt bei anderen intravitrealen Injektionen wie z.B. bei der Injektion von Ranibizumab zur Behandlung einer exsudativen altersbedingten Makuladegeneration bei bis zu 0,7% der behandelten Patienten auf (Campochiaro et al. 2010), also deutlich weniger als bei der Behandlung mit Ocriplasmin. Dies legt den Schluss nahe, dass das Risiko einer Netzhautablösung unter Ocriplasmin größer ist als bei anderen intravitrealen Injektionen, worüber der Patient aufgeklärt werden muss. In der Zulassungsstudie wurde die Wahrscheinlichkeit einer Netzhautablösung bei Ocriplasmin mit 1,9% angegeben (Stalmans et al. 2012). Somit wurde in der Zulassungsstudie das Risiko einer Netzhautablösung unterschätzt. Haynes et al. sind der Ansicht, dass die Gefahr einer Netzhautablösung durch einen systematischen Ausschluss von Patienten mit hoher Myopie reduziert werden kann (Haynes et al. 2017).

### 5.3.2. Subjektive Nebenwirkungen

Subjektiv empfundene Nebenwirkungen waren in der vorliegenden Studie Photopsien bei 28%, Dyschromatopsien bei 12%, Metamorphopsien bei 9%, andere optische Wahrnehmungen wie Mouches volantes bei 18%, Schmerzen bei 5% sowie Visusverminderung bei 22% und Visusverlust bei 20%. Diese subjektiven Nebenwirkungen waren vorübergehend und Photopsien hielten mit einer Dauer von maximal 60 Tagen am längsten an.

In anderen klinischen Studien klaffen die prozentualen Angaben bei den subjektiven Nebenwirkungen weit auseinander, wie in Tabelle 24 (S. 90) zu sehen ist. Photopsien wurden bei 7 bis 52% der Patienten notiert (Barca et al. 2018; Singh et al. 2014), Dyschromatopsien bei 6 bis 43% (Haynes et al. 2017; Tadayoni et al. 2018; Lommatzsch et al. 2014), Metamorphopsien bei 3 bis 28% (Sharma et al. 2015; Lommatzsch et al. 2014), Mouches volantes bei 4 bis 43% (Barca et al. 2018; Lommatzsch et al. 2014), Schmerzen bei 0 bis 31% (Haynes et al. 2017; Figueira et al. 2016), Visusverschlechterung bei 1 bis 29% (Tadayoni et al. 2018; Singh et al. 2014) und Visusverlust bei 0 bis 31% (Khanani et al. 2019; Figueira et al. 2016).

Wie es zu dieser unterschiedlichen Schwankungsbreite in der Häufigkeit der Nebenwirkungen kommt, ist nicht belegt. Da es sich um subjektive Angaben handelt, ist davon auszugehen, dass durch die Art und Weise der Befragung durch den Untersucher, aber auch durch den retrospektiven Charakter der Studie das Ergebnis verzerrt wird. Es kann sein, dass sich Patienten nicht mehr genau erinnerten oder bei allgemeiner Unzufriedenheit subjektive Nebenwirkungen stärker empfunden wurden als es tatsächlich der Fall war.

Wie die objektiven Netzhautveränderungen traten auch die subjektiven Nebenwirkungen häufiger bei gelöster Traktion auf als bei ungelöster. 71% der Patienten mit gelöster Traktion empfanden eine Form von subjektiver Nebenwirkung im Vergleich zu 30% der Patienten mit ungelöster VMT. In der Studie

## 5. Diskussion

bestand außerdem ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der subjektiven Nebenwirkungen und den objektiven Netzhautveränderungen. So konnten in der Gruppe mit Veränderungen in der OCT bei 69%, in der Gruppe ohne Veränderungen bei nur 29% zeitgleich subjektive Nebenwirkungen festgestellt werden (Exakter Test nach Fisher  $p < 0,001$ ).

Da Patienten auch bei physiologisch ablaufender hinterer Glaskörperabhebung über Symptome wie Photopsien, Mouches volantes oder Metamorphopsien klagten und in der vorliegenden Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen objektiven Nebenwirkungen, subjektiver Nebenwirkung und gelöster Traktion bestand und die Nebenwirkungen von eher vorübergehendem Charakter waren, kann man vermuten, dass die Nebenwirkungen in der vorliegenden Studie am ehesten einer hinteren Glaskörperabhebung zuzuschreiben waren und nicht einem eventuell toxischen Effekt durch Ocriplasmin. Bei den Patienten mit nach Ocriplasmin unveränderter Netzhaut war demnach die enzymatische Aktivität von Ocriplasmin nicht ausreichend, um weder positive noch negative Auswirkungen auf die Netzhaut zu haben.

Allgemein kann man schlussfolgern, dass die Nebenwirkungen durch Ocriplasmin von eher mildem Charakter sind und das Medikament somit als eine sichere Therapieoption bewertet werden kann.

Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass auftretende Symptome oft Zeichen für eine Wirkungsentfaltung von Ocriplasmin sind. Bei starker Visusverschlechterung sowie einem Visusverlust muss der Patient aber darüber informiert sein, dass eine Vorstellung in der Klinik notwendig ist, um eine Netzhautablösung oder eine Vergrößerung eines Makulaforamens auszuschließen.

### 5.4. Positive Prädiktive Faktoren

Die in Abschnitt 5.2. genannten, in den klinischen Studien besseren morphologischen Ergebnisse im Vergleich zu den Phase-3-Studien (Zulassungsstudie) sind am ehesten auf die strengere Patientenauswahl im klinischen Alltag zurückzuführen. In der Zulassungsstudie wurden bereits Faktoren ermittelt, die mit einer höheren vitreomakulären Lösungsrate vergesellschaftet sind. Zu diesen zählen weibliches Geschlecht, junges Alter ( $< 65$  Jahre), phaker Linsenstatus, fehlende epiretinale Membran, kleiner Durchmesser eines Makulaforamens ( $< 250 \mu\text{m}$ ) und kurze Länge der vitreomakulären Anheftung ( $< 1500 \mu\text{m}$ ) (Haller et al. 2015; Stalmans et al. 2012).

Auch in der vorliegenden Studie konnten bei Vorliegen dieser Faktoren, abgesehen vom Durchmesser des Makulaforamens, in Bezug auf die Traktionslösung signifikant bessere Ergebnisse erreicht werden (siehe Abschnitt 4.2.1.1.) als bei Fehlen dieser Voraussetzungen. Allerdings war in vorliegender Studie die Größe des Makulaforamens nicht ausschlaggebend für die Traktionslösung, da diese sowohl bei kleinen MF als auch bei mittelgroßen MF in 88% erfolgte.

## 5. Diskussion

Bei der Patientenselektion im klinischen Alltag sollte vor Anwendung der Ocriplasmin-Injektion die Anzahl der PPF berücksichtigt werden, um zufriedenstellende Behandlungsergebnisse zu erreichen. Mit ansteigender Zahl der PPF steigt, wie in der Studie festgestellt, die Wahrscheinlichkeit der Traktionslösung. Bei keinem oder nur einem vorliegenden PPF kam es in der Studie zu keiner Traktionslösung (0/5). Bei zwei, drei oder vier PPF kam es in 29% (5/17), 53% (10/19) und 50% (9/18) zu einer Traktionslösung. Bei fünf vorliegenden PPF lag die Lösungsrate bei 89% (16/18) und bei sechs PPF bei 100% (5/5).

Die Verschlussrate der Makulaforamina ist hingegen unabhängig von der Zahl der PPF. Bei fünf vorliegenden PPF lag die Verschlussrate bei 30% (3/10), bei sechs vorliegenden PPF mit 0% (0/5) schlechter als die durchschnittliche Verschlussrate aller Makulaforamina mit einer Häufigkeit von 32% (8/25). Diese Ergebnisse zeigen, dass die positiven prädiktiven Faktoren keine Vorhersage zum Verschluss des MF machen können. Im Gegensatz dazu konnte jedoch eine signifikante Korrelation zwischen der Größe des MF und der Verschlussrate nachgewiesen werden, wie bereits in weiteren größeren Studien bestätigt werden konnte (Chatziralli et al. 2016b; Steel et al. 2016). Kleine MF zeigten eine Verschlussrate von 42%, mittelgroße von 13%. Je kleiner das MF, desto wahrscheinlicher ist demnach der Verschluss des MF. Da 13% statistisch gesehen ein kleiner Wert sind, wird unter vitreoretinalen Operateuren diskutiert, ob Patienten mit mittelgroßem MF eine Ocriplasmin-Behandlung empfohlen werden kann.

Neben der Anzahl der PPF ist die Traktionsrate auch abhängig von eventuell vorliegenden retinalen Grunderkrankungen. So nahmen einige Studien Patienten mit retinalen Grunderkrankungen wie einer epiretinalen Membran, einer altersbedingten Makuladegeneration, einem retinalen Gefäßverschluss sowie einer diabetischen Retinopathie mit auf (Novack et al. 2015; Figueira et al. 2016), wohingegen andere Studien diese Patienten bei der Behandlung mit Ocriplasmin systematisch ausgeschlossen haben (Chatziralli et al. 2016a; Steel et al. 2016). Um die bestmöglichen Ergebnisse zu erzielen, sollte das Medikament ausschließlich bei Fehlen retinaler Komorbiditäten zum Einsatz kommen, da dadurch bessere Ergebnisse erzielt werden (Smet et al. 2012; Steel und Wong 2016; Muqit et al. 2018). Als Ursache wurde in Studien unter anderem ein vermehrtes Auftreten von Serinproteasen bei retinalen Erkrankungen genannt, die Ocriplasmin inaktivieren (Smet et al. 2012; Steel und Wong 2016).

In der vorliegenden Studie kam es bei den Patienten mit retinaler Komorbidität in 52% zu einer Lösung der vitreomakulären Traktion vs. 57% in der Gruppe ohne retinale Komorbidität, wobei dieses Ergebnis jedoch nicht signifikant war.



### 5.5. Funktionelle Ergebnisse

So wie das morphologische Ergebnis ist auch das funktionelle Ergebnis, also die Visusentwicklung, für den Behandlungserfolg von Bedeutung. Für den Patienten ist der Visus sehr wichtig, da ein schlechter Visus die Lebensqualität erheblich einschränkt.

Die mittlere Visusveränderung aller Augen lag in der vorliegenden Studie im Mittel bei -0,07 logMAR (Median: -0,10 logMAR). Insgesamt kam es bei 55% der Patienten zu einer Verbesserung um mindestens eine Visusstufe ( $\geq 5$  ETDRS-Letters), bei 38% um mindestens zwei Visusstufen und bei 23% um mindestens drei Visusstufen.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen aus der klinischen Zulassungsstudie. In dieser wurde, wie auch in der vorliegenden Studie, eine durchschnittliche Visusverbesserung von -0,07 logMAR notiert. Allerdings fielen die prozentualen Ergebnisse in der Zulassungsstudie schlechter aus. In dieser kam es bei nur 28% der Patienten zu einer Visusverbesserung um 2 Visusstufen, bei 12% um drei Visusstufen (Stalmans et al. 2012). Die in der Studie erreichte mittlere Visusverbesserung von -0,07 logMAR liegt im Durchschnitt anderer bereits publizierter Studien, wie aus Tabelle 25 (S. 90) ersichtlich.

Während in der vorliegenden Studie ein Visusanstieg um 2 Visusstufen bei 38% und um 3 Visusstufen bei 23% notiert werden konnte, fiel dieser in den Studien von Dugel et al. und Heider et al. besser aus (Heider et al. 2018; Dugel et al. 2016).

Abhängig von der Diagnose konnte bei den Patienten mit VMT + MF ein signifikant besserer Visusanstieg, nämlich um -0,17 logMAR (Median: -0,10 logMAR), erzielt werden als bei isolierter VMT mit nur -0,03 logMAR (Median: 0,00 logMAR). Dabei waren die Visusveränderungen bei kleinen Makulaforamina mit einer Verbesserung um -0,17 logMAR ausgeprägter als bei mittelgroßen Makulaforamina mit einer Verbesserung um -0,15 logMAR. Auf Grund der sehr ausgeprägten Visusverbesserung bei kleinen Makulaforamina sollte bei diesen eine Behandlung mit Ocriplasmin trotz des Risikos eines Behandlungsmisserfolgs mit ausbleibendem Verschluss des MF in Erwägung gezogen werden.

Der ausgeprägtere Visusanstieg in der Gruppe mit vorliegendem Makulaforamen wurde auch in einigen anderen Studien dokumentiert, wie aus Tabelle 26 (S. 91) abzulesen ist. In der Studie von Sharma et al. bestanden bei isolierter VMT mit gleichzeitig vorliegendem Makulaforamen die größten Visusdifferenzen im Vergleich zum Ausgangswert (Sharma et al. 2015).

## 5. Diskussion

Nachgewiesen ist, dass sich in dieser Studie wie auch in anderen Studien der Visus bei isoliert vorliegender VMT sowohl bei gelösten als auch bei ungelösten Traktionen im Laufe der Nachuntersuchung verbessert hat. In der vorliegenden Studie verbesserte sich der Visus bei gelösten Traktionen um im Mittel -0,11 logMAR (Median: -0,10 logMAR), bei ungelösten Traktionen um -0,01 logMAR (Median: 0,00 logMAR). Es besteht kein signifikanter Unterschied in der Visusentwicklung dieser beiden Gruppen. In anderen klinischen Studien wurden Visusverbesserungen von bis zu -0,19 logMAR bei gelöster Traktion bzw. -0,12 logMAR bei ungelöster Traktion notiert (Sharma et al. 2015; Figueira et al. 2016; Chatziralli et al. 2016a; Warrow et al. 2015).

Ebenso konnte bei vorhandenem Makulaforamen sowohl bei verschlossenem als auch bei offenem bei der letzten Nachuntersuchung eine Visusverbesserung festgestellt werden. Die Visusverbesserung bei verschlossenen Makulaforamina lag bei -0,25 logMAR, bei offen gebliebenen Makulaforamina bei -0,12 logMAR, wobei diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant sind. In der Studie von Figueira et al. wurden mit einem Visusanstieg von -0,35 logMAR bei verschlossenen Makulaforamina und -0,15 logMAR bei unverschlossenen Makulaforamina noch bessere Ergebnisse erzielt (Figueira et al. 2016).

Es kommt demnach sowohl bei Behandlungserfolg (gelöste Traktion bei isolierter VMT sowie VMT + MF mit Verschluss des Foramens) als auch bei Behandlungsmisserfolg zu einer Visusverbesserung. Man muss jedoch berücksichtigen, dass sowohl in der Gruppe mit ungelöster Traktion als auch in der Gruppe mit offenem Makulaforamen auf Grund des Behandlungsmisserfolges im Verlauf der Nachuntersuchung Vitrektomien durchgeführt wurden, was die guten Visuswerte zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung erklären könnte.

Bei durch Ocriplasmin ungelöster VMT verschlechterte sich der Visus drei Monate nach der Injektion um im Mittel +0,12 logMAR, in der Gruppe mit durch Ocriplasmin nicht verschlossenen MF um im Mittel +0,17 logMAR, um sich im Anschluss spontan oder nach Vitrektomie wieder zu verbessern.

Betrachtet man die Visusentwicklung aller Augen, bei denen im Verlauf der Nachuntersuchung eine Vitrektomie durchgeführt wurde ( $n = 36$ ), so verschlechterte sich der Visus einen Monat nach der Ocriplasmin-Injektion um im Mittel +0,12 logMAR, verbesserte sich im Anschluss wieder und war zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung im Mittel -0,05 logMAR besser als der Ausgangswert. Der Visus konnte demnach durch die sekundär durchgeführte Vitrektomie wieder angehoben werden.

Die mittlere Visusverbesserung der Augen ohne sekundäre Vitrektomie war mit -0,09 logMAR nicht signifikant besser als bei den Augen mit sekundärer Vitrektomie. Daraus folgend wirkt sich eine sekundär durchgeführte Vitrektomie nicht negativ auf das funktionelle Ergebnis aus.

Bemerkenswert ist, dass eine vorübergehende Visusverschlechterung nicht nur bei erfolglos mit Ocriplasmin behandelten Patienten aufgetreten ist, sondern auch bei Patienten mit erfolgreicher Ocriplasmin-Behandlung. Bei diesen Patienten trat die Visusverschlechterung zeitgleich mit den Netzhautveränderungen wie subretinale Flüssigkeitsansammlung und Photorezeptorunregelmäßigkeit auf und ist vermutlich auf diese zurückzuführen, da sich der Visus mit deren Verschwinden wieder verbesserte.

### 5.6. Therapieempfehlungen

#### 5.6.1. Spontane Lösung durch beobachtendes Abwarten

Nicht jede vitreomakuläre Traktion muss behandelt werden, da oftmals durch ein Abwarten eine spontane Lösung der Traktion erfolgt. Die Wahrscheinlichkeit einer spontanen hinteren Glaskörperabhebung ist je nach Studie unterschiedlich. Maier et al. berichten von Werten zwischen 11- und 53% (Lommatzsch et al. 2014; Weinand et al. 2009), Tzu et al. behaupten, dass bei Vorliegen von subretinaler Flüssigkeit oder intraretinalen Zysten die Wahrscheinlichkeit einer spontanen HGA sogar auf 70% ansteigt (Tzu et al. 2015). Da jedoch bei VMT das Risiko der Entwicklung eines MF nicht unterschätzt werden sollte und man den Zeitpunkt einer spontanen HGA nicht genau vorhersagen kann, sollte standardmäßig bei gutem Visus und isolierter VMT 3 Monate bzw. bei VMT + MF 1 Monat abgewartet werden, ob sich nicht eine spontane Lösung sowie ein MF-Verschluss einstellen, bevor eine Intervention erfolgt (BVA, DOG, Retinologische Gesellschaft). Regelmäßige Verlaufskontrollen sollten stattfinden, um bei einer Verschlechterung des Zustandes zeitnah handeln zu können (John et al. 2014; Dimopoulos et al. 2015; Almeida 2015; ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH).

#### 5.6.2. Interventionelle Therapiemöglichkeiten

Es existieren drei verschiedene Möglichkeiten zur interventionellen Therapie. einer VMT mit oder ohne Makulaforamen. Wie in der vorliegenden Studie kann mittels Ocriplasmin eine enzymatische Vitreolyse erfolgen. Alternativ kann ein expansives Gas in den Glaskörper injiziert werden, welches ebenfalls die Traktionen lösen kann. Als ultima ratio können die vitreoretinalen Anheftungen operativ mittels Pars Plana Vitrektomie gelöst werden. Jede dieser Behandlungsoptionen bietet Vor- und Nachteile, die in den folgenden Textabschnitten erläutert werden. Interventioniert werden sollte, wenn eine spontane Lösung der VMT bzw. ein Verschluss des MF nicht eintritt, die traktionsbedingten Netzhautveränderungen stark fortschreitend sind, es bereits zu einem signifikanten Visusverlust gekommen ist oder der Patient über Metamorphopsien klagt.

### 5.6.2.1. Ocriplasmin

Mit einer Ocriplasminbehandlung können sehr gute morphologische und funktionelle Ergebnisse erzielt werden.

Die Patientenselektion sollte nach der Anzahl der positiven prädiktiven Faktoren erfolgen. Da ab fünf vorliegenden PPF die Lösungsrate mit 89% gelösten VMTs sehr hoch ist, sollte bei diesen Patienten die Anwendung von Ocriplasmin bevorzugt werden. Liegen hingegen weniger als 5 PPF ( $\leq 4$ ) vor, klagt der Patient schon vor der Therapie über Metamorphopsien oder Visusverschlechterung, überschreitet die VMT eine Länge von 1500  $\mu\text{m}$  oder bestehen Netzhautpathologien (ERM, Diabetische Retinopathie, AMD), so sollte eine PPV diskutiert werden. Die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Behandlung mit Ocriplasmin ist unter diesen Umständen gering (ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH).

Kommt es durch den Einsatz von Ocriplasmin dennoch nicht zu dem erwünschten Behandlungsergebnis, so kann sekundär eine Vitrektomie erfolgen. Laut Juncal et al. und Greven et al. wirkt sich Ocriplasmin nicht negativ auf das Ergebnis einer sekundär durchgeführten Vitrektomie aus (Juncal et al. 2018). In der Studie von Greven et al. (VAVOOM-Studie) wurden die funktionellen Ergebnisse bei primär durchgeführter Vitrektomie mit den Ergebnissen bei nach Ocriplasmin sekundär durchgeführter Vitrektomie verglichen. Sowohl bei primärer Vitrektomie als auch bei sekundärer konnten 3- bzw. 6 Monate nach der Operation signifikante Visusverbesserungen erzielt werden, wobei diese in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt waren (Greven et al. 2016). Dieses Ergebnis hat sich in der vorliegenden Studie bestätigt. So konnte in der Gruppe ohne PPV ein Visusanstieg von -0,09 logMAR, in der Gruppe mit Ocriplasmin und PPV ein Visusanstieg von -0,05 logMAR im Vergleich zum Ausgangswert verzeichnet werden.

Laut GKV liegen die Jahrestherapiekosten pro Patient bei der Ocriplasmin-Injektion zwischen 3.279,19€ und 3.301,77€, bei Vitrektomie zwischen 2.884,57€ und 2.932,29€ (ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH). Da Ocriplasmin im Vergleich zur Vitrektomie um ca. 400€ teurer ist, sollte eine Kosten-Nutzen-Analyse erfolgen. Ein Vorteil der Ocriplasmin-Injektion liegt darin, dass diese ambulant durchführbar ist und im Schnitt nur eine Kontrolluntersuchung 4-6 Wochen nach der Injektion erfolgt. Bei einer Vitrektomie wird der Patient hingegen stationär aufgenommen und ambulante Nachuntersuchungen erfolgen 2- bis 4-mal im Jahr nach der Operation. Insbesondere für berufstätige Menschen sind die häufigen Klinikbesuche mit oft langen Wartezeiten von Nachteil (ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH). Patienten, für die das Ocriplasmin in Frage kommt, sollten über die Vor- und Nachteile der Injektion gut aufgeklärt werden, sodass eine den Lebensumständen entsprechende individuelle Entscheidung getroffen werden kann.

### 5.6.2.2. Pneumatische Vitreolyse

Eine weitere Option zur Behandlung einer VMT ist die pneumatische Vitreolyse, die entweder mit CF6-Gas oder C3F8-Gas durchgeführt werden kann. Je nach Studie können VMT-Ablöseraten bis zu 100% und MF-Verschlussraten bis zu 67% erzielt werden (Han et al. 2019; Chan et al. 2017).

In Bezug auf die Visusentwicklung konnten in bisherigen Studien durch die pneumatische Vitreolyse Visusverbesserungen bis zu -0,35 logMAR erzielt werden (Han et al. 2019). Die Schwankungsbreite ist in den verschiedenen Studien, wie aus Tabelle 28 (S. 91) ersichtlich ist, relativ groß. Nebenwirkungen scheinen durch die pneumatische Vitreolyse oft aufzutreten. So kommt es in der Studie von Haas et al. in sogar 14% zu einer Netzhautablösung. Bisher ist die Datenlage zur pneumatischen Vitreolyse jedoch noch sehr gering, deswegen sollten dazu größere Studien durchgeführt werden, in denen insbesondere auf die Visusentwicklung und auftretende Komplikationen eingegangen werden sollte (Haas et al. 2018).

### 5.6.2.3. Vitrektomie

Die Vitrektomie kann sowohl in lokaler Betäubung als auch in Allgemeinanästhesie durchgeführt werden. Die durchschnittliche Operationsdauer liegt bei 60 Minuten, und die Patienten haben eine durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer von 4 Tagen (Wenzel M. et al. 2016). Postoperativ muss der Patient für 3 bis 7 Tage eine Bauchlagerungsposition einnehmen, bei der die Nase in Richtung Boden zeigt. Auf diese Weise will man sicher gehen, dass bei einer mit Gas durchgeführten Vitrektomie defekte Netzhautareale vollständig tamponiert werden und es zu keiner Netzhautablösung kommt. Diese Lagerung kann für den Patienten sehr unangenehm sein und das Sehvermögen kann in der ersten Woche nach der Vitrektomie stark eingeschränkt sein.

Die Wirksamkeit der Vitrektomie bei VMT mit oder ohne MF sowie die anschließende funktionelle Entwicklung wurde bereits in vielen verschiedenen Studien untersucht.

Bei primär durchgeführter Vitrektomie mit ILM-Peeling kann bei 100% der Behandelten eine Traktionslösung herbeigeführt werden (Scholz et al. 2019; Maier et al. 2016a). Zu einem Verschluss des Makulaforamens kommt es je nach Studie bei 90 bis 100% (Greven et al. 2016; Juncal et al. 2018; Schumann et al. 2017).

In folgendem Textabschnitt wird die Visusentwicklung bei primärer Vitrektomie mit den Ergebnissen der Behandlung mit Ocriplasmin verglichen. In der Studie von Jackson et al. konnte durch primäre Vitrektomie bei 64% aller Patienten eine Visusverbesserung um eine Visusstufe, bei 33% der Patienten um zwei Visusstufen verzeichnet werden (Jackson et al. 2013b). In der vorliegenden Studie kam es durch die Ocriplasminbehandlung bei 55% der Patienten zu einem Visusanstieg um eine Visusstufe, bei 38% der

## 5. Diskussion

Patienten um sogar zwei Visusstufen. Werden in der vorliegenden Studie hingegen nur die Patienten ohne ERM und ohne retinale Komorbiditäten berücksichtigt, so werden deutlich bessere Ergebnisse erzielt. Hier kam es bei 75% der Patienten zu einem Visusanstieg um eine Visusstufe.

Im Hinblick auf die mittlere Visusveränderung kam es in der vorliegenden Studie unter Einbezug der Visusergebnisse aller Patienten zu einer Visusverbesserung um  $-0,07$  logMAR. In der Metaanalyse von Jackson et al. fällt die mittlere Visusverbesserung durch primäre Vitrektomie mit  $-0,25$  logMAR deutlich besser aus. Bei einer besseren Patientenselektion nach der Anzahl der PPF konnte ein umso höherer Visusanstieg erzielt werden, je mehr PPF vorhanden waren. Der Grund der weniger ausgeprägten mittleren Visusverbesserung durch Ocriplasmin im Vergleich zur PPV wurde in Studien bisher nicht erfasst. Auffallend ist die in der vorliegenden Studie stark zunehmende subretinale Flüssigkeit, die mit einem vorübergehenden Visusverlust vergesellschaftet war (Warrow et al. 2015; Quezada Ruiz et al. 2015a; Reiss et al. 2015). Möglich ist, dass diese intermittierende Verschlechterung das Gesamtergebnis negativ beeinflusst hat.

Allgemein ist bei der Interpretation der Visuswerte zu beachten, dass der Visus von multiplen Variablen wie zum Beispiel dem Linsenstatus oder auch dem Ausgangsvisus abhängt. Beispielsweise wird bei einer Vitrektomie standardmäßig bei phaken Augen eine Kataraktextraktion mit Kunstlinsenimplantation durchgeführt, wodurch sich der Visus deutlich verbessert. Weitere Studien sollten folgen, in welchen ein direkter Vergleich der Visuentwicklung nach Ocriplasmin oder Vitrektomie überprüft werden kann.

Trotz der hohen Erfolgsrate und der guten funktionellen Ergebnisse durch die primäre Vitrektomie handelt es sich um einen invasiven Eingriff, bei dem es im Vergleich zu Ocriplasmin häufig zu Komplikationen kommt. Die Häufigkeitsangaben von Komplikationen sind je nach Studie unterschiedlich. Zu den häufigsten intraoperativen Komplikationen zählen die Netzhautblutung bei ca. 6-19%, Netzhautrisse bei ca. 5-32% sowie Netzhautablösung bei bis zu 14% (Garcia-Layana et al. 2015; Ezra und Gregor 2004; ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH).

Postoperative Nebenwirkungen sowie Faktoren, die postinterventionell zu schlechteren Visusergebnissen führen, sind beispielsweise eine beschleunigte Kataraktentwicklung bei bis zu 80% der behandelten Patienten, die Entstehung epiretinaler Membranen sowie eine Endophthalmitis (Jackson et al. 2013b; ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH; Jackson et al. 2013a).

Auch verliert der Patient durch die künstliche Linse die Fähigkeit zu akkomodieren, sodass meist eine Brille notwendig wird.

Wie bereits erwähnt, wird die Vitrektomie entweder in Lokalanästhesie oder in Vollnarkose durchgeführt. Hierbei kann es, wie bei jeder Operation zu einer allergischen Reaktion auf das Lokalanästhetikum kommen oder die Vollnarkose kann im schlimmsten Fall sogar tödlich enden. Insbesondere bei älteren

multimorbiden Patienten sollte ein Durchgangssyndrom, hervorgerufen durch die Narkose, vermieden werden (Thieme Compliance GmbH 2016).

Aufgrund der sehr hohen Wahrscheinlichkeit einer Linsentrübung in den Monaten nach der Vitrektomie wird bei phaken Patienten standardmäßig ein Linsenaustausch durchgeführt, um eine zweite Operation (Katarakt-Extraktion) zu vermeiden. Durch diese Maßnahme kann zum einen bei einer bereits bestehenden Katarakt der Visuswert stark angehoben werden, wodurch die zum Teil besseren visuellen Ergebnisse durch die Vitrektomie im Vergleich zu Ocriplasmin zu erklären sind.

(ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH).

Bei der Beurteilung der Ergebnisse von Ocriplasmin im Vergleich zur primären Vitrektomie muss der Vorteil einer weniger invasiven intravitrealen Injektion mit kürzerem Klinikaufenthalt und weniger Komplikationen bei einer eventuell geringeren Gesamterfolgsquote unter Ocriplasmin betont werden. Bei sorgfältiger Selektion der Patienten mit positiven Ausgangskriterien wie ausreichenden PPF und fehlenden retinalen Komorbiditäten sollte Ocriplasmin bevorzugt eingesetzt werden.

### 5.7. Limitationen der Studie

Nachteile dieser Studie sind vor allem ihrem retrospektiven Charakter zuzuschreiben. Dies beinhaltet eine große Schwankungsbreite in der Nachbeobachtungszeit. Mit einer kürzesten Nachuntersuchungszeit von 6 Monaten und einer längsten von 32 Monaten ergab sich eine große Varianz.

Unsicher ist, ob systematische Fehler vorliegen, da es sich um eine Single-Center-Studie handelt.

Unterschiede in der Ausführung der Injektion, der Geschwindigkeit der Applikation des Medikaments sowie des Orts der Injektion innerhalb des Glaskörpers können zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt haben. Von einer fehlerfreien Handhabung des Medikaments kann jedoch ausgegangen werden.

### 5.8. Schlussfolgerung

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studie geht hervor, dass Ocriplasmin ein wirksames Medikament zur Behandlung einer vitreomakulären Traktion mit oder ohne Makulaforamen ist.

Durch Ocriplasmin kann die Lösung einer VMT bzw. der Verschluss eines MF bewirkt sowie eine Visusverbesserung erzielt werden.

Die Indikation zur Anwendung von Ocriplasmin sollte sorgfältig gemäß der von Chatziralli und Haller et al. ermittelten positiven prädiktiven Faktoren gestellt werden.

Bei einer hohen Zahl an PPF (> 4 PPF) konnte in der vorliegenden Studie in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Traktionslösung erzielt werden. Der Verschluss von Makulaforamina korrelierte hingegen nicht mit der Anzahl der positiven prädiktiven Faktoren, jedoch mit der Größe des Makulaforamens. Hier galt,

## 5. Diskussion

je kleiner das Makulaforamen, desto häufiger kam es zu dessen Verschluss. Von den 8 verschlossenen MF waren 7 (41 %) klein (Durchmesser:  $< 250 \mu\text{m}$ ) und ein MF (13 %) mittelgroß.

Wie bereits in anderen klinischen Studien beobachtet, kam es nach der Ocriplasmin-Behandlung auch in der vorliegenden Untersuchung nach der Ocriplasmin-Behandlung zu Netzhautveränderungen. Insbesondere die Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit und die neu entstandenen Unregelmäßigkeiten in der Photorezeptorschicht fielen bei der Auswertung der OCT-Schnittbilder auf.

Diese gingen mit einer signifikanten Visusverschlechterung sowie mit subjektiven Nebenwirkungen wie Photopsien einher und traten signifikant häufiger bei gelöster Traktion auf als bei ungelöster Traktion.

Die Netzhautveränderungen waren jedoch mehrheitlich spontan reversibel, sodass lediglich bei 7% (2/30) der Patienten mit Photorezeptorschicht-Veränderungen und bei 16% (4/25) der Patienten mit subretinaler Flüssigkeit diese bei der letzten Nachuntersuchung noch vorhanden waren.

Auch der Visus verbesserte sich im Nachbeobachtungszeitraum.

Unter Berücksichtigung der positiven prädiktiven Faktoren stellt Ocriplasmin eine Alternative zur primär durchgeführten Vitrektomie dar. Durch Ocriplasmin können bei niedriger Komplikationsrate gute funktionelle Ergebnisse erzielt werden. Ein Behandlungsmisserfolg durch Ocriplasmin kann durch eine nachfolgend durchgeführte Vitrektomie korrigiert werden mit positivem Einfluss auf das funktionelle Ergebnis.

Im klinischen Alltag sollte eine individualisierte Therapieempfehlung erfolgen. Nach der Ocriplasmin-Injektion kann es, wie in dieser Arbeit bereits eingehend erörtert, zu Nebenwirkungen kommen, durch die sich der Visus vorübergehend verschlechtern kann. Weiterhin ist es wichtig, dass der Patient darüber informiert ist, dass sogar Tage bis Wochen vergehen können, bis ein Therapieerfolg eintritt und bei Therapieversagen im Anschluss eventuell eine Vitrektomie durchgeführt werden muss.



## 6. Zusammenfassung

Es handelt sich bei vorliegender Arbeit um eine monozentrische retrospektive Studie, in der 82 Augen von 82 Patienten im Zeitraum von Juli 2013 bis Dezember 2016 an der Augenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München eine einzelne intravitreale Ocriplasmin-Injektion (125 µg) zur Behandlung einer fokalen vitreomakulären Traktion (VMT) der Länge  $\leq 1500$  µm mit oder ohne Makulaforamen (MF) der Größe  $\leq 400$  µm erhalten haben. Ziel der Studie war die Evaluation der Wirkung und Nebenwirkung von Ocriplasmin bei Vitreolyse.

Primäre Messpunkte waren die Lösung der VMT sowie der Verschluss der MF. Sekundäre Ergebnisse waren die Visusentwicklung, morphologische Netzhautveränderungen und subjektive Sehstörungen zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Injektion.

Es wurde untersucht, ob nach Ocriplasmin-Injektion Strukturveränderungen der Retina auftreten, ob diese reversibel sind und ob mit dem funktionellen Ergebnis Visusveränderung und subjektive Nebenwirkungen korrelieren. Weiterhin wurde geprüft, ob sich die von Chatziralli et al. ermittelten positiven prädiktiven Faktoren (1) Alter  $< 65$  Jahre, (2) weibliches Geschlecht, (3) phaker Linsenstatus, (4) Fehlen einer ERM, (5) Durchmesser des MF  $< 250$  µm, (6) Länge der VMT  $< 1500$  µm positiv auf die Lösung der Traktion und den Verschluss des Makulaforamens auswirken (Chatziralli et al. 2016b). Schlussendlich sollte geklärt werden, ob Ocriplasmin eine adäquate Alternative zur Vitrektomie darstellt und für welche Patienten es die bevorzugte Behandlungsoption darstellen könnte.

Nach einem mittleren Follow-up von 10 Monaten zeigte sich als Ergebnis, dass sich bei 55% aller Augen die VMT gelöst hatte; dabei signifikant häufiger in 88% (22/25) der Fälle mit gleichzeitigem Makulaforamen gegenüber 40% (23/57) bei isolierter VMT.

Makulaformina hatten sich zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung in 32% verschlossen (Exakter Test nach Fisher  $p < 0,001$ ).

Ein Behandlungserfolg bei isolierter VMT lag vor, wenn die Traktion durch die Ocriplasmin-Injektion gelöst war; bei vorhandenem Makulaforamen, wenn dieses durch die Ocriplasmin-Injektion verschlossen wurde. Insgesamt ist demnach bei 38% (31/82) der Teilnehmer ein Behandlungserfolg eingetreten.

Die Wahrscheinlichkeit der Lösung einer vitreomakulären Traktion stieg mit zunehmender Zahl der positiven prädiktiven Faktoren (PPF) signifikant an (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,001$ ). Bei  $\geq 4$  PPF löste sich die VMT in 73% (30/41), bei  $\geq 5$  PPF in 91% (21/23) und bei 6 vorliegenden PPF in 100% (5/5) der Fälle.

Die Verschlussrate der Makulaforamina war hingegen unabhängig von der Zahl der PPF. Es konnte jedoch eine signifikante Korrelation zwischen der Größe des MF und der Verschlussrate nachgewiesen werden. Kleine MF ( $< 250$  µm) zeigten eine Verschlussrate von 41% (7/17), mittelgroße (240 – 400 µm) von 13% (1/8). Je kleiner das MF, desto wahrscheinlicher ist demnach dessen Verschluss (Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ).

## 6. Zusammenfassung

Durch die Ocriplasmin-Injektion konnte der Visus aller in die Studie eingeschlossenen Augen signifikant verbessert werden (Wilcoxon-Test  $p < 0,001$ ), wobei jedoch trotz vorliegender Signifikanz die Visusverbesserung im Vergleich zum Visus vor der Injektion nur marginal war.

Abhängig von der Diagnose konnte bei den Patienten mit zusätzlichem Makulaforamen ein signifikant besserer Visusanstieg erzielt werden als bei isolierter VMT (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,02$ ). Dabei war die Visusverbesserung bei kleinen Makulaforamina geringfügig höher als bei mittelgroßen.

Diese Ergebnisse beziehen auch jene Patienten, die im Verlauf eine Vitrektomie erhalten haben, mit ein.

Hinsichtlich des Behandlungsergebnisses konnte sowohl bei nach Ocriplasmin-Injektion gelösten als auch ungelösten Traktionen im Laufe der Nachuntersuchung der Visus verbessert werden. Die Visusverbesserung war bei gelöster Traktion stärker, jedoch statistisch nicht signifikant ausgeprägt (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,11$ ).

Ebenso konnte bei vorhandenem Makulaforamen sowohl bei nach Ocriplasmin-Injektion verschlossenem als auch bei offenem MF bei der letzten Nachuntersuchung eine Visusverbesserung festgestellt werden. In der Gruppe der verschlossenen Makulaforamina war die Visusverbesserung höher, wobei das Ergebnis wiederum statistisch nicht signifikant war (Mann-Whitney-U-Test  $p = 0,29$ ).

Sowohl in der Gruppe der ungelösten Traktionen als auch in der Gruppe der unverschlossenen Makulaforamina wurde bei einem Teil der Patienten im Laufe der Behandlung eine Vitrektomie durchgeführt.

Weiteren Einfluss auf die Visusverbesserung hatte die Anzahl der PPF. Das Ausmaß der mittleren Visusverbesserung war umso größer, je mehr PPF vorlagen. Auch die Traktion wirkte sich auf den Visus aus. Bei gelöster Traktion war dessen Verbesserung im Durchschnitt größer als bei ungelöster Traktion, bei verschlossenen Makulaforamina ausgeprägter als bei offen gebliebenen. Bei nicht erfolgreicher Behandlung, d.h. nicht gelöster Traktion oder nicht geschlossenem MF (36 von 51 Patienten) wurden im Verlauf der Nachuntersuchung Vitrektomien mit teilweise gleichzeitiger Linsenimplantation durchgeführt. In diesen Fällen ist die Visusverbesserung der kombinierten Vitrektomie mit Linsenaustausch und nicht der Ocriplasminwirkung zuzuschreiben.

Bei insgesamt 59% der Patienten traten im Verlauf der Behandlung Veränderungen im Bereich der Retina auf, wozu Unregelmäßigkeiten in der Photorezeptorschicht, subretinale Flüssigkeit, eine epiretinale Membran und ein zystoides Makulaödem zählten. Bei gelöster Traktion waren diese Veränderungen häufiger nachzuweisen als in der Gruppe der mit Ocriplasmin ungelösten Traktion.

Über subjektive Nebenwirkungen berichteten insgesamt 52% der Patienten. Auch diese traten signifikant häufiger bei Patienten mit gelöster Traktion als bei Patienten mit ungelöster auf. Da ein signifikanter

## 6. Zusammenfassung

Zusammenhang zwischen objektiven und subjektiven Nebenwirkungen bestand und diese jeweils signifikant häufiger bei gelöster Traktion auftraten, aber zeitlich begrenzt waren, ist unklar, ob die Nebenwirkungen in der vorliegenden Studie der induzierten hinteren Glaskörperabhebung zuzuschreiben sind und einem toxischen Effekt durch Ocriplasmin. Weiterhin lässt sich aus diesen Daten zeigen, dass die passageren retinalen Veränderungen und subjektiven Nebenwirkungen häufiger bei den Patienten auftraten, die am Ende bessere funktionelle Ergebnisse aufwiesen.

Alternative Möglichkeiten zur Therapie einer vitreomakulären Traktion mit oder ohne Makulaforamen sind die Vitrektomie und die pneumatische Vitreolyse.

Durch die Vitrektomie können sehr gute funktionelle Ergebnisse erzielt werden. Der Nachteil einer Vitrektomie ist jedoch deren invasiver Charakter mit einer im Vergleich zur Ocriplasmin-Injektion deutlich höheren Komplikationsrate.

Bei der pneumatischen Vitreolyse wird entweder CF6-Gas, C3F8-Gas oder Luft intravitreal injiziert. Die Datenlage zur pneumatischen Vitreolyse ist bis zum heutigen Zeitpunkt noch sehr gering ist, sodass die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Verfahrens noch nicht endgültig beurteilt werden können.

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass Ocriplasmin ein sicheres Verfahren zur Behandlung einer vitreomakulären Traktion mit oder ohne Makulaforamen ist. Durch eine gute Patientenselektion entsprechend der von Chatziralli und Haller et al. ermittelten positiven prädiktiven Faktoren können sowohl sehr gute morphologische als auch funktionelle Ergebnisse erzielt werden.

## 7. Verzeichnisse

### 7.1. Literaturverzeichnis

1. Alcon Laboratories Australia: PRODUCT INFORMATION JETREA® (ocriplasmin 0.5 mg/0.2 mL) Concentrated Solution for Intravitreal Injection after Dilution. Online verfügbar unter <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/auspar-ocriplasmin-141110-pi.pdf>.
2. Almeida, David R. P. (2015): Factors associated with spontaneous release of vitreomacular traction. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 35 (3), S. 492–497. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000346.
3. Amit BJ, Jaya Prakash V, Muna B. (2015): Techniques of Fundus Imaging. In: *Sci J Med & Vis Res Foun* (XXXIII), S. 100–107.
4. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Jetrea® (Ocriclasmin). Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). Online verfügbar unter <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv/201312-Jetrea.pdf>.
5. Aumüller, Gerhard; Aust, Gabriela; Engele, Jürgen; Kirsch, Joachim; Maio, Giovanni; Mayerhofer, Artur et al. (Hg.) (2014): Anatomie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (Duale Reihe).
6. Barca, Francesco; Mucciolo, Dario Pasquale; Caporossi, Tomaso; Virgili, Gianni; Tartaro, Ruggero; Rizzo, Stanislao (2018): Italian real-life experience on the use of ocriclasmin. In: *BMJ open ophthalmology* 3 (1), e000110. DOI: 10.1136/bmjophth-2017-000110.
7. Bartz-Schmidt, K-U; Bertram, B.; Bornfeld, N.; Bresgen, M.; Eter, N.; Feltgen, N. et al. (2013): Current Statement of the German Ophthalmological Society, the Retina Society and the Professional Association of German Ophthalmologists for therapeutic intravitreal application of Ocriclasmin (JETREA (R)) in ophthalmology (May 2013). In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 230 (6), S. 629–634. DOI: 10.1055/s-0032-1328668.
8. Bottoni, F.; Carmassi, L.; Cigada, M.; Moschini, S.; Bergamini, F. (2008): Diagnosis of macular pseudoholes and lamellar macular holes: is optical coherence tomography the "gold standard"? In: *The British Journal of Ophthalmology* 92 (5), S. 635–639. DOI: 10.1136/bjo.2007.127597.
9. Bottós, Juliana; Elizalde, Javier; Arevalo, J. Fernando; Rodrigues, Eduardo B.; Maia, Maurício (2012): Vitreomacular Traction Syndrome. In: *Journal of Ophthalmic & Vision Research* 7 (2), S. 148–161.
10. BVA, DOG, Retinologische Gesellschaft: Aktuelle Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft, der Retinologischen Gesellschaft und des Berufsverbandes der Augenärzte Deutschlands zur therapeutischen intravitrealen Anwendung von Ocriclasmin

## 7. Verzeichnisse

(JETREA®) in der Augenheilkunde. Online verfügbar unter [http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme\\_Ocriplasmin.pdf](http://www.dog.org/wp-content/uploads/2013/03/Stellungnahme_Ocriplasmin.pdf).

11. BVO und DOG: Informationen für Sie: Intravitreale Medikamenteneingabe [Operative Medikamenteneingabe in das Auge]. Online verfügbar unter [http://cms.augeninfo.de/fileadmin/pat\\_brosch/IVOM\\_.pdf](http://cms.augeninfo.de/fileadmin/pat_brosch/IVOM_.pdf).
12. Campochiaro, Peter A.; Heier, Jeffrey S.; Feiner, Leonard; Gray, Sarah; Saroj, Namrata; Rundle, Amy Chen et al. (2010): Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. In: *Ophthalmology* 117 (6), 1102-1112.e1. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.021.
13. Chan, Clement K.; Mein, Calvin E.; Crosson, Jason N. (2017): Pneumatic Vitreolysis for Management of Symptomatic Focal Vitreomacular Traction. In: *Journal of Ophthalmic & Vision Research* 12 (4), S. 419–423. DOI: 10.4103/jovr.jovr\_146\_17.
14. Chatziralli, Irini; Theodossiadis, George; Parikakis, Efstratios; Datseris, Ioannis; Theodossiadis, Panagiotis (2016a): Real-life experience after intravitreal ocriplasmin for vitreomacular traction and macular hole: a spectral-domain optical coherence tomography prospective study. In: *Graefes archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv für klinische und experimentelle Ophthalmologie* 254 (2), S. 223–233. DOI: 10.1007/s00417-015-3031-1.
15. Chatziralli, Irini; Theodossiadis, George; Xanthopoulou, Paraskevi; Miligkos, Michael; Sivaprasad, Sobha; Theodossiadis, Panagiotis (2016b): Ocriplasmin use for vitreomacular traction and macular hole: A meta-analysis and comprehensive review on predictive factors for vitreous release and potential complications. Germany.
16. Chen, Wu; Mo, Wei; Sun, Ke; Huang, Xin; Zhang, Yan-lin; Song, Hou-yan (2009): Microplasmin degrades fibronectin and laminin at vitreoretinal interface and outer retina during enzymatic vitrectomy. In: *Current eye research* 34 (12), S. 1057–1064. DOI: 10.3109/02713680903308487.
17. Dimopoulos, Spyridon; Bartz-Schmidt, Karl-Ulrich; Gelissen, Faik; Januschowski, Kai; Ziemssen, Focke (2015): Rate and timing of spontaneous resolution in a vitreomacular traction group: should the role of watchful waiting be re-evaluated as an alternative to ocriplasmin therapy? In: *The British Journal of Ophthalmology* 99 (3), S. 350–353. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-304961.
18. Dugel, Pravin U.; Tolentino, Michael; Feiner, Leonard; Kozma, Petra; Leroy, Annick (2016): Results of the 2-Year Ocriplasmin for Treatment for Symptomatic Vitreomacular Adhesion Including Macular Hole (OASIS) Randomized Trial. In: *Ophthalmology* 123 (10), S. 2232–2247. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.06.043.

## 7. Verzeichnisse

19. Duker, Jay S.; Kaiser, Peter K.; Binder, Susanne; Smet, Marc D. de; Gaudric, Alain; Reichel, Elias et al. (2013): The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. In: *Ophthalmology* 120 (12), S. 2611–2619. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042.
20. Esser, Joachim; Gareis, Oskar; Lang, Gabriele E.; Lang, Stefan J.; Recker, Doris; Spraul, Christoph W.; Wagner, Peter (2014): Augenheilkunde. 5. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag.
21. European Medicines Agency: Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Online verfügbar unter [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002381/WC500142159.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002381/WC500142159.pdf).
22. Ezra, Eric; Gregor, Zdenek J. (2004): Surgery for idiopathic full-thickness macular hole: two-year results of a randomized clinical trial comparing natural history, vitrectomy, and vitrectomy plus autologous serum: Morfields Macular Hole Study Group RAEport no. 1. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 122 (2), S. 224–236. DOI: 10.1001/archopht.122.2.224.
23. Figueira, Joao; Martins, David; Pessoa, Bernardete; Ferreira, Natalia; Meireles, Angelina; Sampaio, Antonio et al. (2016): The Portuguese Experience with Ocriplasmin in Clinical Practice. In: *Ophthalmic research* 56 (4), S. 186–192. DOI: 10.1159/000446842.
24. Fischer, C.; Callizo, J.; Wetzel, E.; Feltgen, N.; Hoerauf, H. (2016): Importance of the Watzke-Allen test in diagnostics and staging of macular holes. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 113 (2), S. 152–155. DOI: 10.1007/s00347-015-0102-y.
25. Freund, K. B.; Shah, S. A.; Shah, V. P. (2013): Correlation of transient vision loss with outer retinal disruption following intravitreal ocriplasmin. In: *Eye (London, England)* 27 (6), S. 773–774. DOI: 10.1038/eye.2013.94.
26. Gandorfer, Arnd; Haritoglou, Christos; Scheler, Renate; Schumann, Ricarda; Zhao, Fei; Kampik, Anselm (2012): Residual cellular proliferation on the internal limiting membrane in macular pucker surgery. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 32 (3), S. 477–485. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182246e2a.
27. Garcia-Layana, Alfredo; Garcia-Arumi, Jose; Ruiz-Moreno, Jose M.; Arias-Barquet, Lluís; Cabrera-Lopez, Francisco; Figueroa, Marta S. (2015): A review of current management of vitreomacular traction and macular hole. In: *Journal of Ophthalmology* 2015, S. 809640. DOI: 10.1155/2015/809640.
28. Gass, J. D. (1975): Lamellar macular hole: a complication of cystoid macular edema after cataract extraction: a clinicopathologic case report. In: *Trans Am Ophthalmol Soc* 73, S. 231–250.

## 7. Verzeichnisse

29. Gaudric, A.; Haouchine, B.; Massin, P.; Paques, M.; Blain, P.; Erginay, A. (1999): Macular hole formation: new data provided by optical coherence tomography. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 117 (6), S. 744–751.
30. Ghoghari, Hunain; Rizvi, Syed Fawad; Razzak, Kaunain; Loya, Hina (2018): Clinical application of multicolor optical coherence tomography in the diagnosis of retinal pathologies. In: *Pak J Med Sci* 34 (6), S. 1555–1559. DOI: 10.12669/pjms.346.16388.
31. Gonzalez, Marco A.; Flynn, Harry W., JR; Bokman, Christine L.; Feuer, William; Smiddy, William E. (2015): Outcomes of Pars Plana Vitrectomy for Patients With Vitreomacular Traction. In: *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina* 46 (7), S. 708–714. DOI: 10.3928/23258160-20150730-04.
32. Greven, Margaret A.; Garg, Sunir; Chiu, Bing; Shah, Sumit P.; Wolfe, Jeremy; Fine, Howard F. et al. (2016): Vitrectomy After ocriplasmin for Vitreomacular adhesion Or Macular hole (VAVOOM) study. In: *The British Journal of Ophthalmology* 100 (9), S. 1211–1215. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307701.
33. Haas, Anna-Maria; Mayer, Christoph; Haas, Anton; Wackernagel, Werner (2018): Effect of intravitreal C3F8 gas in patients with vitreomacular traction: A retrospective case series. In: *Spektrum der Augenheilkunde : Zeitschrift der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft, OOG* 32 (6), S. 228–238. DOI: 10.1007/s00717-017-0382-5.
34. Haller, Julia A.; Stalmans, Peter; Benz, Matthew S.; Gandorfer, Arnd; Pakola, Stephen J.; Girach, Aniz et al. (2015): Efficacy of intravitreal ocriplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: subgroup analyses from two randomized trials. In: *Ophthalmology* 122 (1), S. 117–122. DOI: 10.1016/j.opthta.2014.07.045.
35. Han, Ruonan; Zhang, Chenxi; Zhao, Xinyu; Chen, Youxin (2019): Treatment of primary full-thickness macular hole by intravitreal injection of expansile gas. In: *Eye (London, England)* 33 (1), S. 136–143. DOI: 10.1038/s41433-018-0098-z.
36. Haynes, R. J.; Yorston, D.; Laidlaw, D. A. H.; Keller, J.; Steel, D. H. W. (2017): Real world outcomes of ocriplasmin use by members of the British and Eire Association of Vitreoretinal Surgeons. In: *Eye (London, England)* 31 (1), S. 107–112. DOI: 10.1038/eye.2016.195.
37. Heider, Ammar; Dimopoulos, Spyridon; Szurman, Peter; Januschowski, Kai (2018): Real-life experience with intravitreal ocriplasmin on vitreomacular traction and full-thickness macular holes. In: *Acta ophthalmologica* 96 (7), e890–e891. DOI: 10.1111/aos.13199.

## 7. Verzeichnisse

38. Huppelsberg, Jens; Walter, Kerstin (Hg.) (2013): Kurzlehrbuch Physiologie. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
39. Itoh, Yuji; Kaiser, Peter K.; Singh, Rishi P.; Srivastava, Sunil K.; Ehlers, Justis P. (2014): Assessment of retinal alterations after intravitreal ocriplasmin with spectral-domain optical coherence tomography. In: *Ophthalmology* 121 (12), 2506-2507.e2. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.07.044.
40. Jackson, T. L.; Donachie, P. H. J.; Sparrow, J. M.; Johnston, R. L. (2013a): United Kingdom National Ophthalmology Database Study of Vitreoretinal Surgery: report 1; case mix, complications, and cataract. In: *Eye (London, England)* 27 (5), S. 644–651. DOI: 10.1038/eye.2013.12.
41. Jackson, Timothy L.; Nicod, Elena; Angelis, Aris; Grimaccia, Federico; Prevost, Andrew T.; Simpson, Andrew R. H.; Kanavos, Panos (2013b): Pars plana vitrectomy for vitreomacular traction syndrome: a systematic review and metaanalysis of safety and efficacy. United States.
42. Jaissle, G. B.; Szurman, P.; Bartz-Schmidt, K. U. (2005): Recommendation for the implementation of intravitreal injections--statement of the German Retina Society, the German Society of Ophthalmology (DOG) and the German Professional Association of Ophthalmologists (BVA). In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 222 (5), S. 390–395. DOI: 10.1055/s-2005-858231.
43. John, Vishak J.; Flynn, Harry W., JR; Smiddy, William E.; Carver, Adam; Leonard, Robert; Tabandeh, Homayoun; Boyer, David S. (2014): Clinical course of vitreomacular adhesion managed by initial observation. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 34 (3), S. 442–446. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182a15f8b.
44. Juncal, Verena R.; Chow, David R.; Vila, Natalia; Kapusta, Michael A.; Williams, R. Geoff; Kherani, Amin; Berger, Alan R. (2018): Ocriplasmin versus vitrectomy for the treatment of macular holes. In: *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie* 53 (5), S. 441–446. DOI: 10.1016/j.jcjo.2018.01.017.
45. Khanani, Arshad M.; Duker, Jay S.; Heier, Jeffrey S.; Kaiser, Peter K.; Joondeph, Brian C.; Kozma, Petra et al. (2019): Ocriplasmin Treatment Leads to Symptomatic Vitreomacular Adhesion/Vitreomacular Traction Resolution in the Real-World Setting: The Phase IV ORBIT Study. In: *Ophthalmology. Retina* 3 (1), S. 32–41. DOI: 10.1016/j.oret.2018.07.011.
46. Lavine, Jeremy A.; Srivastava, Sunil K.; Dukles, Neeley; Reese, Jamie L.; Ehlers, Justis P. (2019): Longitudinal ellipsoid zone and subretinal fluid mapping following ocriplasmin injection in the prospective observational ORBIT trial. In: *The British Journal of Ophthalmology*. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-314142.



## 7. Verzeichnisse

47. Libby, R. T.; Lavalley, C. R.; Balkema, G. W.; Brunken, W. J.; Hunter, D. D. (1999): Disruption of laminin beta2 chain production causes alterations in morphology and function in the CNS. In: *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 19 (21), S. 9399–9411.
48. Lommatzsch, A. P. (2016): Interpretation pathologischer Veränderungen am vitreoretinalen Interface. In: *Klin Monatsbl Augenheilkd* 233 (09), S. 1043–1048. DOI: 10.1055/s-0042-101553.
49. Lommatzsch, A. P.; Gutfleisch, M.; Dietzel, M.; Heimes, B.; Spital, G.; Bohme, M. et al. (2014): Initial clinical experience in the treatment of vitreomacular traction and macular holes with ocriplasmin. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 231 (9), S. 909–914. DOI: 10.1055/s-0034-1368372.
50. Maier, M.; Abraham, S.; Frank, C.; Feucht, N.; Lohmann, C. P. (2015): Ocriplasmin as a treatment option for symptomatic vitreomacular traction with and without macular hole. First clinical experiences. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 112 (12), S. 990–994. DOI: 10.1007/s00347-015-0073-z.
51. Maier, M.; Abraham, S.; Frank, C.; Lohmann, C. P.; Feucht, N. (2016a): Pharmacological vitreolysis with ocriplasmin as a treatment option for symptomatic focal vitreomacular traction with or without macular holes ( $\leq 400 \mu\text{m}$ ) compared to tranconjunctival vitrectomy. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. DOI: 10.1007/s00347-016-0322-9.
52. Maier, M.; Abraham, S.; Frank, C.; Lohmann, C. P.; Feucht, N. (2016b): Therapeutic Options in Vitreomacular Traction With or Without a Macular Hole. In: *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* 233 (5), S. 622–630. DOI: 10.1055/s-0042-101349.
53. Menzler, Jacob; Neubauer, Aljoscha Steffen; Haritoglou, Christos; Jackson, Timothy L. (2019): Incidence and prevalence of vitreomacular traction with and without macular hole in Germany. In: *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 13, S. 177–188. DOI: 10.2147/OPTH.S188704.
54. Muqit, Mahiul M. K.; Hamilton, Robin; Ho, Jason; Tucker, Sally; Buck, Helen (2018): Intravitreal ocriplasmin for the treatment of vitreomacular traction and macular hole- A study of efficacy and safety based on NICE guidance. In: *PloS one* 13 (5), e0197072. DOI: 10.1371/journal.pone.0197072.
55. Noppen, B.; Fonteyn, L.; Aerts, F.; Vriese, A. de; Maeyer, M. de; Le Floch, F. et al. (2014): Autolytic degradation of ocriplasmin: a complex mechanism unraveled by mutational analysis. In: *Protein engineering, design & selection : PEDS* 27 (7), S. 215–223. DOI: 10.1093/protein/gzu015.
56. Novack, Roger L.; Staurenghi, Giovanni; Girach, Aniz; Narendran, Nirodhini; Tolentino, Michael (2015): Safety of intravitreal ocriplasmin for focal vitreomacular adhesion in patients with

## 7. Verzeichnisse

- exudative age-related macular degeneration. In: *Ophthalmology* 122 (4), S. 796–802. DOI: 10.1016/j.opthta.2014.10.006.
57. Nudleman, Eric; Franklin, Michael S.; Wolfe, Jeremy D.; Williams, George A.; Ruby, Alan J. (2016): RESOLUTION OF SUBRETINAL FLUID AND OUTER RETINAL CHANGES IN PATIENTS TREATED WITH OCRIPLASMIN. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 36 (4), S. 738–743. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000755.
58. Oculus Akademie (2019): Sehprobentafeln. Online verfügbar unter <https://www.oculus.de/de/produkte/sehproben/sehprobentafeln/>.
59. Ozdemir, Huseyin Baran; Ozdek, Sengul; Hasanreisoglu, Murat (2019): Pneumatic Vitreolysis for the Treatment of Vitreomacular Traction Syndrome. In: *Turkish journal of ophthalmology* 49 (4), S. 201–208. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2019.00400.
60. Pape, Hans-Christian; Kurtz, Armin; Silbernagl, Stefan (Hg.) (2014): Physiologie. 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
61. Paul, Christoph; Heun, Christine; Muller, Hans H.; Fauser, Sascha; Kaymak, Hakan; Kazerounian, Sara et al. (2017): IMPACT OF VITREORETINAL INTERFACE ARCHITECTURE ON SUCCESSFUL VITREOMACULAR TRACTION RESOLUTION IN EYES SCHEDULED FOR INTRAVITREAL OCRIPLASMIN THERAPY. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 37 (7), S. 1252–1260. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001371.
62. Prospero Ponce, Claudia M.; Stevenson, William; Gelman, Rachel; Agarwal, Daniel R.; Christoforidis, John B. (2016): Ocriplasmin: who is the best candidate? In: *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 10, S. 485–495. DOI: 10.2147/OPHTH.S97947.
63. Quezada Ruiz, Carlos; Pieramici, Dante J.; Nasir, Ma'an; Rabena, Melvin; Avery, Robert L. (2015a): Severe acute vision loss, dyschromatopsia, and changes in the ellipsoid zone on sd-oct associated with intravitreal ocriplasmin injection. In: *Retinal cases & brief reports* 9 (2), S. 145–148. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000120.
64. Quezada-Ruiz, Carlos; Pieramici, Dante J.; Nasir, Ma'an; Rabena, Melvin; Steinle, Nathan; Castellarin, Alessandro A. et al. (2015b): Outer retina reflectivity changes on sd-oct after intravitreal ocriplasmin for vitreomacular traction and macular hole. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 35 (6), S. 1144–1150. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000544.
65. Reiss, Benjamin; Smithen, Lindsay; Mansour, Sam (2015): Transient vision loss after ocriplasmin injection. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 35 (6), S. 1107–1110. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000542.

## 7. Verzeichnisse

66. Sachsenweger, Matthias (Hg.) (2003): Augenheilkunde. 2., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (Duale Reihe).
67. Schlote, Torsten; Grüb, Matthias; Mielke, Jörg; Rohrbach, Martin (Hg.) (2004): Taschenatlas Augenheilkunde. 2004. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
68. Scholz, Paula; Sitniska, Vasilena; Hess, Jelka; Becker, Matthias; Michels, Stephan; Fauser, Sascha (2019): COMPARISON OF RESOLUTION OF VITREOMACULAR TRACTION AFTER OCRIPLASMIN TREATMENT OR VITRECTOMY. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 39 (1), S. 180–185. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001926.
69. Schumann, R. G.; Gandorfer, A.; Kampik, A.; Haritoglou, C. (2015a): Clinicopathological correlations at the vitreoretinal interface. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 112 (1), S. 20–28. DOI: 10.1007/s00347-014-3049-5.
70. Schumann, Ricarda G.; Wolf, Armin; Hoerauf, Hans; Lommatzsch, Albrecht; Maier, Mathias; Wachtlin, Joachim et al. (2017): VITRECTOMY FOR PERSISTENT MACULAR HOLES FOLLOWING OCRIPLASMIN INJECTION: A Comparative Multicenter Study. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 37 (12), S. 2295–2303. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001473.
71. Schumann, Ricarda G.; Wolf, Armin; Mayer, Wolfgang J.; Compera, Denise; Hagenau, Felix; Ziada, Jean et al. (2015b): Pathology of Internal Limiting Membrane Specimens Following Intravitreal Injection of Ocriplasmin. In: *American Journal of Ophthalmology* 160 (4), S. 767–778. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.06.020.
72. Sepah, Yasir J.; Akhtar, Abeer; Sadiq, Mohammad Ali; Hafeez, Yamama; Nasir, Humzah; Perez, Brian et al. (2014): Fundus autofluorescence imaging: Fundamentals and clinical relevance. In: *Saudi J Ophthalmol* 28 (2), S. 111–116. DOI: 10.1016/j.sjopt.2014.03.008.
73. Sharma, Priya; Juhn, Alexander; Houston, Samuel K.; Fineman, Mitchell; Chiang, Allen; Ho, Allen; Regillo, Carl (2015): Efficacy of intravitreal ocriplasmin on vitreomacular traction and full-thickness macular holes. In: *American Journal of Ophthalmology* 159 (5), 861-7.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.01.034.
74. Singh, Rishi P.; Li, Ang; Bedi, Rumneek; Srivastava, Sunil; Sears, Jonathan E.; Ehlers, Justis P. et al. (2014): Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. In: *The British Journal of Ophthalmology* 98 (3), S. 356–360. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304219.

## 7. Verzeichnisse

75. Smet, Marc D. de; Jonckx, Bart; Vanhove, Marc; van Calster, Joachim; Stalmans, Peter; Stassen, Jean Marie (2012): Pharmacokinetics of Ocriplasmin in Vitreous. In: *Investigative ophthalmology & visual science* 53 (13), S. 8208–8213. DOI: 10.1167/iov.12-10148.
76. Stalmans, Peter; Benz, Matthew S.; Gandorfer, Arnd; Kampik, Anselm; Girach, Aniz; Pakola, Stephen; Haller, Julia A. (2012): Enzymatic Vitreolysis with Ocriplasmin for Vitreomacular Traction and Macular Holes. In: *N Engl J Med* 367 (7), S. 606–615. DOI: 10.1056/NEJMoa1110823.
77. Stalmans, Peter; Duker, Jay S.; Kaiser, Peter K.; Heier, Jeffrey S.; Dugel, Pravin U.; Gandorfer, Arnd et al. (2013): Oct-based interpretation of the vitreomacular interface and indications for pharmacologic vitreolysis. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 33 (10), S. 2003–2011. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182993ef8.
78. Staurengi, Giovanni; Sadda, Srinivas; Chakravarthy, Usha; Spaide, Richard F. (2014): Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN\*OCT consensus. In: *Ophthalmology* 121 (8), S. 1572–1578. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.02.023.
79. Steel, D. H. W.; Lotery, A. J. (2013): Idiopathic vitreomacular traction and macular hole: a comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and treatment. In: *Eye* 27 (Suppl 1), S1-S21. DOI: 10.1038/eye.2013.212.
80. Steel, D. H. W.; Parkes, C.; Papastavrou, V. T.; Avery, P. J.; El-Ghrably, I. A.; Habib, M. S. et al. (2016): Predicting macular hole closure with ocriplasmin based on spectral domain optical coherence tomography. In: *Eye (London, England)* 30 (5), S. 740–745. DOI: 10.1038/eye.2016.42.
81. Steel, David H. W.; Wong, David (2016): Ocriplasmin - variable efficacy? In: *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie* 254 (7), S. 1245–1246. DOI: 10.1007/s00417-016-3404-0.
82. Stefanini, Francisco R.; Maia, Mauricio; Falabella, Paulo; Pfister, Marcel; Niemeyer, Moritz; Kashani, Amir H. et al. (2014): Profile of ocriplasmin and its potential in the treatment of vitreomacular adhesion. In: *Clinical Ophthalmology (Auckland, N.Z.)* 8, S. 847–856. DOI: 10.2147/OPHTH.S32274.
83. Steinle, Nathan C.; Dhoot, Dilsher S.; Quezada Ruiz, Carlos; Castellarin, Alessandro A.; Pieramici, Dante J.; See, Robert F. et al. (2017): TREATMENT OF VITREOMACULAR TRACTION WITH INTRAVITREAL PERFLUOROPROPANE (C3F8) INJECTION. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 37 (4), S. 643–650. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001237.

## 7. Verzeichnisse

84. Syed, Yahiya Y.; Dhillon, Sohita (2013): Ocriplasmin: a review of its use in patients with symptomatic vitreomacular adhesion. In: *Drugs* 73 (14), S. 1617–1625. DOI: 10.1007/s40265-013-0124-1.
85. Tadayoni, Ramin; Holz, Frank G.; Zech, Christophe; Liu, Xin; Spera, Claudio; Stalmans, Peter (2018): ASSESSMENT OF ANATOMICAL AND FUNCTIONAL OUTCOMES WITH OCRIPLASMIN TREATMENT IN PATIENTS WITH VITREOMACULAR TRACTION WITH OR WITHOUT MACULAR HOLES: Results of OVIID-1 Trial. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)*. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002332.
86. Țălu, Simona-Delia (2013): Optical Coherence Tomography in the Diagnosis and Monitoring of Retinal Diseases. In: *ISRN Biomedical Imaging* 2013, S. 13. DOI: 10.1155/2013/910641.
87. Thieme Compliance GmbH (2016): Dokumentiert Patientenaufklärung. Operationen bei Glaskörperveränderungen - Vitrektomie. Online verfügbar unter [http://augen.uniklinikum-dresden.de/pdf\\_dateien/patientenaufklaerungen/glaskoerper-operationen.pdf](http://augen.uniklinikum-dresden.de/pdf_dateien/patientenaufklaerungen/glaskoerper-operationen.pdf).
88. ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Ocriplasmin (Jetrea®). Online verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2682/2018-10-12\\_Modul3A\\_Ocriplasmin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2682/2018-10-12_Modul3A_Ocriplasmin.pdf).
89. Tzu, Jonathan H.; John, Vishak J.; Flynn, Harry W., JR; Smiddy, William E.; Jackson, Jared R.; Isernhagen, Blake A. et al. (2015): Clinical Course of Vitreomacular Traction Managed Initially by Observation. In: *Ophthalmic surgery, lasers & imaging retina* 46 (5), S. 571–576. DOI: 10.3928/23258160-20150521-09.
90. UK-Erlangen: Intravitreale Medikamenteneingabe in den Glaskörper (IVOM). Online verfügbar unter <http://www.augenklinik.uk-erlangen.de/universitaetsmedizin/makula-ivom/medikamenteneingabe-ivom/>.
91. Verstraeten, T. C.; Chapman, C.; Hartzer, M.; Winkler, B. S.; Trese, M. T.; Williams, G. A. (1993): Pharmacologic induction of posterior vitreous detachment in the rabbit. In: *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)* 111 (6), S. 849–854.
92. Vielmuth, Franziska; Schumann, Ricarda G.; Spindler, Volker; Wolf, Armin; Scheler, Renate; Mayer, Wolfgang J. et al. (2016): Biomechanical Properties of the Internal Limiting Membrane after Intravitreal Ocriplasmin Treatment. In: *Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie. International journal of ophthalmology. Zeitschrift für Augenheilkunde* 235 (4), S. 233–240. DOI: 10.1159/000444508.
93. Warrow, David J.; Lai, Michael M.; Patel, Auvni; Raevis, Joseph; Berinstein, Daniel M. (2015): Treatment outcomes and spectral-domain optical coherence tomography findings of eyes with

## 7. Verzeichnisse

- symptomatic vitreomacular adhesion treated with intravitreal ocriplasmin. In: *American Journal of Ophthalmology* 159 (1), 20-30.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.09.015.
94. Watzke, R. C.; Allen, L. (1969): Subjective slitbeam sign for macular disease. In: *American Journal of Ophthalmology* 68 (3), S. 449–453. DOI: 10.1016/0002-9394(69)90712-0.
95. Weinand, F.; Jung, A.; Becker, R.; Pavlovic, S. (2009): Spontaneous resolution of vitreomacular traction syndrome. In: *Der Ophthalmologe : Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft* 106 (1), S. 44–46. DOI: 10.1007/s00347-008-1767-2.
96. Wenzel M.; Dick HB.; Scharrer A.; Schayan K.; Reinhard T. (2016): Ambulante Intraokularchirurgie 2016: Ergebnisse der Umfrage von BDOC, BVA, DGII und DOG. Online verfügbar unter [http://www.dgii.org/uploads/umfragen/DGII-BVA-BDOC\\_Umfrage\\_2016\\_Ergebnisse.pdf](http://www.dgii.org/uploads/umfragen/DGII-BVA-BDOC_Umfrage_2016_Ergebnisse.pdf).
97. Willekens, Koen; Abegao Pinto, Luis; Vandewalle, Evelien; Stalmans, Ingeborg; Stalmans, Peter (2015): Improved efficacy of ocriplasmin for vitreomacular traction release and transient changes in optic disk morphology. In: *Retina (Philadelphia, Pa.)* 35 (6), S. 1135–1143. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000507.

### 7.2. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Schematischer Aufbau der Netzhaut mit Beschriftung der in der Netzhaut liegenden Zellen. (Esser et al. 2014) (verändert durch Katharina Lüttke, LMU München 2016).....10
- Abbildung 2: Schema der verschiedenen Stadien der altersbedingten hinteren Glaskörperabhebung (Steel und Lotery 2013) .....12
- Abbildung 3: OCT-Aufnahme; Vitreomakuläre Adhäsion (VMA) mit keinen weiteren strukturellen Netzhautveränderungen (Steel und Lotery 2013) .....13
- Abbildung 4a: OCT-Aufnahme; Fokale Vitreomakuläre Traktion (VMT) mit traktionsbedingter Zyste und V-förmiger Glaskörperanheftung (Steel und Lotery 2013) .....14
- Abbildung 4b: OCT-Aufnahme; Fokale Vitreomakuläre Traktion (VMT) mit J-förmiger Glaskörperanheftung (Bottós et al. 2012) .....14
- Abbildung 4c: OCT-Aufnahme; Fokale Vitreomakuläre Traktion (VMT) mit subretinaler Flüssigkeit (Lavine et al. 2019) .....15
- Abbildung 4d: OCT-Aufnahme; Fokale vitreomakuläre Traktion mit durchgreifendem Makulaforamen (Duker et al. 2013) .....15

## 7. Verzeichnisse

- Abbildung 5a: OCT-Aufnahme; Kleines durchgreifendes Makulaforamen (Durchmesser  $\leq 400 \mu\text{m}$ ) (Duker et al. 2013) .....16
- Abbildung 5b: OCT-Aufnahme; Großes Makulaforamen (Durchmesser  $> 400 \mu\text{m}$ ) mit angehobenen, zystoid veränderten Makularändern (Duker et al. 2013) .....17
- Abbildung 6: OCT-Aufnahme; Makula pucker: Epiretinale Membran mit (nicht-reflektiven) Taschen zwischen ERM und ILM (Die Taschen sind mit den zwei Pfeilen gekennzeichnet) (Duker et al. 2013) .....18
- Abbildung 7: Amsler-Gitter bei gesundem Auge (linkes Bild) und krankem Auge (rechtes Bild) (eigene Zeichnung) .....18
- Abbildung 8: Fundusfotografie eines linken Augenhintergrunds mit der sich nasal befindenden Sehnervpapille (Papilla nervi optici) und der zentralen Sehgrube (Fovea centralis), (Esser et al. 2014) .....19
- Abbildung 9: Watzke-Allen-Test; Lichtstrahl als dunkler senkrechter Streifen dargestellt (Fischer et al. 2016) .....20
- Abbildung 10: Anatomische Einteilung eines OCT-Schnittbildes der Retina (Esser et al. 2014; Staurenghi et al. 2014) SD-OCT der Augenklinik München mit Beschriftung.....22
- Abbildung 11: MultiColor-OCT (Bild zur Verfügung gestellt durch Dr. Patrick Peters) .....23
- Abbildung 12: Fundusautofluoreszenzbildgebung (Bottoni et al. 2008) .....23
- Abbildung 13: Infrarot- (IR-) Bildgebung (Bild zur Verfügung gestellt durch Dr. Patrick Peters).....24
- Abbildung 14: Tertiärstruktur von Plasmin (links) und von Ocriplasmin (rechts) (ThromboGenics NV / Alcon Pharma GmbH) .....27
- Abbildung 15: Primärstruktur von Ocriplasmin. Die Positionen der Disulfidbrücken sind eingezeichnet (Noppen et al. 2014) .....27
- Abbildung 16: Beispiel für eine Sehprobentafel (Oculus Akademie 2019) .....32
- Abbildung 17: Direkte Funduskopie (linkes Bild) sowie indirekte Funduskopie (rechtes Bild) (Sachsenweger 2003) .....34
- Abbildung 18a: OCT-Aufnahme; Netzhaut eines Patienten mit vitreomakulärer Traktion. Die Länge des weißen Pfeils entspricht der Länge der längsten Glaskörperanheftung (LMU München) .....36
- Abbildung 18b: OCT-Aufnahme; Netzhaut eines Patienten mit vitreomakulärer Traktion und einem durchgreifenden Makulaforamen. Die Länge des weißen Pfeils entspricht dem Durchmesser des Makulaforamens (LMU München) .....36
- Abbildung 19: Anweisungen zur Zubereitung der Ocriplasmin-Injektion (Alcon Laboratories Australia) .....38

## 7. Verzeichnisse

● Abbildung 20: Schematische Darstellung der Durchführung einer intravitrealen Injektion (Jaissle et al. 2005) .....	39
● Abbildung 21: Schematische Darstellung der Durchführung einer Vitrektomie (Esser et al. 2014).....	40
● Abbildung 22: OCT-Aufnahme des linken Auges einer 63-jährigen Patientin mit isolierter vitreomakulärer Traktion (Augenklinik der LMU München).....	50
● Abbildung 23: OCT-Aufnahme des Auges einer 72-jährigen Patientin mit vitreomakulärer Traktion und Makulaforamen (Augenklinik der LMU München).....	56
● Abbildung 24: OCT-Aufnahme des Auges einer 78-jährigen Patientin mit vitreomakulärer Traktion und Makulaforamen (Augenklinik der LMU München).....	58
● Abbildung 25: OCT-Aufnahme des Auges einer 59-jährigen Patientin mit Veränderung in der EZ-Schicht (Augenklinik der LMU München).....	80
● Abbildung 26: OCT-Aufnahme des Auges einer 73-jährigen Patientin mit Entstehung von subretinaler Flüssigkeit (Augenklinik der LMU München).....	82
● Abbildung 27: OCT-Aufnahme des Auges einer 51-jährigen Patientin mit Entstehung einer epiretinalen Membran (Augenklinik der LMU München).....	84
● Abbildung 28: OCT-Aufnahme des Auges einer 55-jährigen Patientin einen Tag nach der Applikation von Ocriplasmin. Zu sehen ist eine Netzhautablösung, der Visus hat sich von 0,5 logMAR auf 2,3 logMAR verschlechtert. Es wurde im Anschluss eine Vitrektomie vorgenommen.....	86

### 7.3. Tabellenverzeichnis

● Tabelle 1: Tabelle zur Umrechnung der Sehschärfe (links: Snellen fraction, Mitte: dezimales System, recht: logarithmisches System) (Quelle: Sehprobetafeln der LMU München).....	33
● Tabelle 2: Allgemeine Patientencharakteristika.....	43
● Tabelle 3: Daten bei Erstvorstellung.....	46
● Tabelle 4: Daten zur vitreomakulären Traktion.....	49
● Tabelle 5: Gelöste vitreomakuläre Traktion in Abhängigkeit der PPF.....	52
● Tabelle 6: Daten zu den Makulaforamina.....	55
● Tabelle 7: Verschluss der Makulaforamina bei epiretinaler Membran sowie retinaler Komorbidität .....	60
● Tabelle 8: Daten zur Vitrektomie.....	64
● Tabelle 9: Visusdaten (alle Patienten eingeschlossen).....	65
● Tabelle 10: Visusentwicklung (Vergleich Patienten mit isolierter VMT und Patienten mit VMT und MF).....	66
● Tabelle 11: Vergleich der Visusentwicklung bei unterschiedlicher Anzahl an PPF.....	67



## 7. Verzeichnisse

• Tabelle 12: Visusentwicklung (Vergleich gelöste VMT versus ungelöste VMT) .....	68
• Tabelle 13: Visusentwicklung (Verschlossene MF versus unverschlossene MF) .....	69
• Tabelle 14: Visusentwicklung (Vergleich Patienten mit Vitrektomie und Patienten ohne Vitrektomie) .....	70
• Tabelle 15: Mittlere Visusveränderungen (Vergleich nach Vitrektomie versus keine Vitrektomie bei isoliert vorliegender VMT sowie VMT mit MF) .....	72
• Tabelle 16: Subjektive Nebenwirkungen Art und Dauer der Nebenwirkungen.....	74
• Tabelle 17: Visusentwicklung (Vergleich Patienten mit subjektiven Nebenwirkungen versus ohne subjektive Nebenwirkungen) .....	75
• Tabelle 18: Netzhautveränderungen in Abhängigkeit vom Behandlungsergebnis (gelöste VMT versus ungelöste VMT) .....	77
• Tabelle 19: Visusentwicklung in Abhängigkeit von den Netzhautveränderungen.....	78
• Tabelle 20: Baseline-Parameter der Zulassungsstudie und weiterer publizierter Studien.....	87
• Tabelle 21: Gelöste Traktionen in der Zulassungsstudie und in weiteren publizierten Studien.....	88
• Tabelle 22: Verschlossene Makulaforamina in der Zulassungsstudie und in anderen Studien.....	88
• Tabelle 23: Retinale Veränderungen in der Zulassungsstudie und in anderen publizierten Studien.....	89
• Tabelle 24: Art und Häufigkeit der subjektiven Nebenwirkungen in der Zulassungsstudie und in anderen publizierten Studien.....	90
• Tabelle 25: Mittlere und prozentuale Visusverbesserung in der Zulassungsstudie und in anderen publizierten Studien.....	90
• Tabelle 26: Mittlere Visusentwicklung nach Diagnose und Behandlungsergebnis.....	91
• Tabelle 27: Mittlere Visusverbesserungen bei Vitrektomien.....	91
• Tabelle 28: Ergebnisse der pneumatischen Vitreolyse in verschiedenen Studien.....	91

### 7.4. Diagrammverzeichnis

• Diagramm 1: Behandlungsjahr.....	43
• Diagramm 2: Altersverteilung der Studienpopulation nach Alter.....	44
• Diagramm 3: Anzahl und Verteilung retinaler Komorbiditäten.....	45
• Diagramm 4: Bestehende Diagnosen.....	46
• Diagramm 5: Anzahl der positiven prädiktiven Faktoren in der Studienpopulation.....	47
• Diagramm 6: Anzahl der nicht-chirurgisch gelösten Traktionen sowie der ungelösten Traktionen in der Studienpopulation.....	48
• Diagramm 7: Anzahl der gelösten vitreomakulären Traktion im Zeitverlauf.....	49

## 7. Verzeichnisse

- Diagramm 8: Anzahl der gelösten vitreomakulären Traktionen nach Anzahl der positiven prädiktiven Faktoren (PPF).....51
- Diagramm 9: Anzahl der gelösten vitreomakulären Traktionen nach Alter der Patienten.....53
- Diagramm 10: Anzahl der gelösten vitreomakulären Traktionen nach Länge der Adhäsion.....53
- Diagramm 11: Anzahl der nicht-chirurgisch verschlossenen Makulaforamina.....54
- Diagramm 12: Anzahl der verschlossenen Makulaforamina im Zeitverlauf bei Patienten nach Ocriplasmin-Injektion ohne PPV.....57
- Diagramm 13: Organigramm mit Lösen der Traktion bei vorhandenem Makulaforamen.....59
- Diagramm 14: Anzahl der verschlossenen Makulaforamina nach Anzahl der positiven prädiktiven Faktoren (PPF).....60
- Diagramm 15: Anzahl der verschlossenen Makulaforamina nach ihrem Durchmesser .....61
- Diagramm 16: Organigramm mit Daten der Pars-Plana-Vitrektomie (PPV) bei Patienten mit isolierter VMT.....63
- Diagramm 17: Organigramm mit Daten der Pars-Plana-Vitrektomie (PPV) bei Patienten mit Makulaforamen (MF).....63
- Diagramm 18: Anzahl der durchgeführten Vitrektomien im Zeitverlauf.....64
- Diagramm 19: Visusentwicklung im Verlauf der Nachuntersuchungen – Aufteilung nach Diagnose (Isolierte VMT sowie VMT mit vorhandenem MF) und nach Therapie (Ocriplasmin ohne PPV sowie mit PPV).....71
- Diagramm 20: Subjektive Nebenwirkungen bei Patienten mit gelöster VMT versus ungelöster VMT.....73
- Diagramm 21: Korrelation subjektive Nebenwirkungen mit objektiven Nebenwirkungen in der OCT.....75
- Diagramm 22: Anzahl der Patienten mit Nebenwirkungen in der optischen Kohärenztomographie.....76
- Diagramm 23: Auflistung der verschiedenen Nebenwirkungen in der optischen Kohärenztomographie .....77
- Diagramm 24: Korrelation Traktionslösung und Ellipsoidzonen-Veränderung sowie Ansammlung von subretinaler Flüssigkeit.....78
- Diagramm 25: Entwicklung der ellipsoiden Zone im Zeitverlauf; Vergleich der Patienten mit gelöster Traktion versus ungelöster Traktion.....79
- Diagramm 26: Entwicklung von subretinaler Flüssigkeit im Zeitverlauf bei Patienten mit neu entstandener SF; Vergleich der Patienten mit gelöster Traktion versus ungelöste Traktion.....81

## 7. Verzeichnisse

- Diagramm 27: Anzahl der Patienten mit einzelner (traktionsbedingter) Zyste im Bereich der Makula.....83


## 8. Publikation

Aus Teilen dieser Arbeit entstand folgende Publikation:

Ricarda G. Schumann, Julian Langer, Denise Compera, **Katharina Lüdtke**, Markus Schaumberger, Thomas Kreutzer, Wolfgang J. Mayer, Armin Wolf, Siegrid G. Priglinger

Assessment of intravitreal Ocriplasmin treatment for vitreomacular traction in clinical practice

## Assessment of intravitreal ocriplasmin treatment for vitreomacular traction in clinical practice

Ricarda G. Schumann<sup>1</sup>  · Julian Langer<sup>1</sup> · Denise Compera<sup>1</sup> · Katharina Luedtke<sup>1</sup> · Markus M. Schaumberger<sup>1</sup> · Thomas Kreutzer<sup>1</sup> · Wolfgang J. Mayer<sup>1</sup> · Armin Wolf<sup>1</sup> · Siegfried G. Priglinger<sup>1</sup>

Received: 6 April 2017 / Revised: 29 June 2017 / Accepted: 5 July 2017 / Published online: 28 July 2017  
 © Springer-Verlag GmbH Germany 2017

### Abstract

**Purpose** To assess treatment effects following intravitreal injection of ocriplasmin for vitreomacular traction (VMT), with or without full-thickness macular hole (FTMH), in real-life setting.

**Methods** This is a monocentric, retrospective, consecutive series of 82 eyes from 82 patients who underwent ocriplasmin treatment between July 2013 and December 2016. We included 57 eyes with pure VMT, 17 eyes with small FTMHs, and eight eyes with medium FTMHs. Primary outcome measures were VMT release and MH closure rates. Secondary outcomes were visual acuity (VA), morphological changes, and subjective visual impairment after 1, 3, and 6 months and at last follow-up.

**Results** After a median follow-up of 10 months, VMT release was achieved by pharmacologic vitreolysis in 57% of all eyes, whereas the macular hole closure rate was 32%. In those presenting with five or more positive prognostic factors (PPF), eyes with pure VMT showed nonsurgical traction release in 88%, and FTMHs were released in 93%, with a closure rate of 20%. Small FTMHs closed in 41% and medium FTMHs in 13%. The mean change in VA (LogMAR) was  $-0.07 \pm 0.24$  (median  $-0.10$ ) in all eyes. Subretinal fluid accumulation and ellipsoid zone changes were seen in 31% and 37% of all eyes, respectively. They were more frequent in eyes with traction release, but were self-limited.

**Conclusions** In a real-life setting, release of VMT by ocriplasmin injection can be achieved in the majority of eyes,

relying on a strict patient selection. Closure of FTMHs rather correlates with hole diameter than with presence of PPF, and remains a rare finding in medium FTMHs.

**Keywords** Ellipsoid zone changes · Full-thickness macular hole · Ocriplasmin · Pharmacologic vitreolysis · Subretinal fluid accumulation · Vitreomacular traction

### Introduction

Pharmacological vitreolysis with ocriplasmin (Jetrea®, ThromboGenics USA, Alcon/Novartis EU, Basel, Switzerland) is a treatment option for eyes with vitreomacular traction (VMT)  $\leq 1500 \mu\text{m}$  with or without associated full-thickness macular hole (FTMH)  $\leq 400 \mu\text{m}$ . Until 2013, when ocriplasmin was not available, vitrectomy with or without internal limiting membrane (ILM) removal was the only therapeutic strategy to restore visual function in these eyes [1–3].

Conducted as multicentric, randomized, sham injection-controlled, double-blinded studies, MIVI-TRUST trials evaluated the efficacy and safety of ocriplasmin injection for the pharmacological treatment of VMT and FTMH [4–7]. Stalmans et al. reported that release of VMT was achieved in 26.5% at day 28 compared to 10.1% in the control group [5]. Notably, post-marketing clinical studies revealed a much higher rate of traction release presenting numbers ranging from 30 to 78% of eyes [8–14]. An improvement in visual function in ocriplasmin treated eyes was shown in most cases. Still, there is an ongoing discussion on the predictability of VMT release and closure of FTMHs in subgroups of patients.

Adverse events such as visual acuity loss, photopsia or dyschromatopsia were frequently reported [15–21]. Decline in visual function was found to be associated with structural outer retinal layer changes such as ellipsoid zone disturbances

✉ Ricarda G. Schumann  
 ricarda.schumann@med.uni-muenchen.de

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Ludwig-Maximilians-University, Mathildenstrasse 8, 80336 Munich, Germany

or subretinal fluid accumulation on spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) analysis. Similar to electroretinogram abnormalities, these issues were reported to be correlated with VMT release [15]. However, the variability in duration of OCT changes and the occurrence of severe adverse events such as retinal detachment prompted a discussion on the risk/benefit profile of ocriplasmin treatment. To date, there is no proven information on the underlying pathogenesis of visual impairment and OCT changes in some of the treated eyes. A toxic effect of ocriplasmin on the interphotoreceptor layer has been suggested [22].

Data regarding real-life experiences are still limited, mostly due to a restricted number of cases or a limited period of follow-up. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the real-life morphological and functional outcomes of a consecutive series of patients who were treated with a single intravitreal ocriplasmin injection, to determine subgroups of eyes that had best responded to treatment, and to describe the frequency and nature of adverse events in order to achieve better patient selection and patient information.

## Patients and methods

This is a retrospective study of a consecutive series of 82 eyes of 82 patients who underwent a single ocriplasmin injection (125 µg) for focal VMT associated with or without FTMH between July 2013 and December 2016 at the Department of Ophthalmology, Ludwig-Maximilians-University, Munich, Germany. We included 57 eyes with pure VMT, 17 eyes with small FTMH, and eight eyes with medium FTMH in association with focal VMT. Primary outcome measures were VMT release and MH closure rates. Secondary outcomes were visual acuity (VA) changes, morphological OCT changes, and subjective visual disturbances.

The institutional review board and the Ethics Committee of the Ludwig-Maximilians-University Munich approved the retrospective review of the patients' data (No. 471–14). This study was conducted according to the tenets of the Declaration of Helsinki.

Patients' records were reviewed for age, gender, history of surgical interventions, VA in ETDRS letters [converted to ETDRS letters when necessary (Gregory 2010)], follow-up period, status of the lens, and presence of other significant pathology. Particular attention was given to pre- and post-injection ocular findings such as subjective VA loss, metamorphopsia, photopsia, and dyschromatopsia, evaluated within 1, 3, and 6 months, and at the time of last follow-up. Similarly, SD-OCT scans during the same visits were re-evaluated with documentation of presence and length of VMT, presence and diameter of macular hole, presence of epiretinal membrane (ERM), and presence of intraretinal cysts and subretinal fluid accumulation, as well as ellipsoid zone changes.

The presence of positive prognostic factors (PPF) was documented as follows: (1) age < 65 years, (2) female gender, (3) phakic lens status, (4) absence of epiretinal membrane, (5) FTMH size < 250 µm, (6) adhesion diameter < 1500 µm.

## Inclusion and exclusion criteria

Patients were consecutively included in this series if they had undergone ocriplasmin injection for VMT, with or without FTMH, from July 2013 to December 2016. Patients were excluded if they were lost to follow-up for 6 months or longer.

## High-resolution spectral-domain optical coherence tomography

SD-OCT images were reviewed using the Heidelberg Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). According to the classification system of the International Vitreomacular Traction Study Group, FTMH were graded as small (< 250 µm), medium (250–400 µm), or large (> 400 µm), with or without VMT. Vitreomacular traction with vitreous attachment was graded as focal (≤ 1500 µm) or broad (> 1500 µm). Macular hole diameter was measured at the narrowest point of the retinal layers. All measurements were performed using the calliper function at each image.

## Ocriplasmin injection protocol

All patients received a single intravitreal injection of ocriplasmin (Jetrexa, 125 µg, Alcon/Novartis, EU) following the standard recommendations for intravitreal injection. Injection was performed under sterile conditions through the pars plana (3.5 or 4.0 mm from the limbus for pseudophakic or phakic eyes, respectively). Patients were discharged if ocular discomfort was observed for at least 30 min after the injection and if intraocular pressure was measured below 25 mmHg.

## Surgical procedure

If patients underwent vitrectomy during the follow-up period, the surgical technique comprised a standard pars plana 23-gauge vitrectomy. In a subset of patients, combined phacovitrectomy was performed depending on cataract formation. In these cases, lens surgery was followed by vitrectomy. The operative records were reviewed for the intraoperative use of brilliant blue (BB; Brilliant Peel, 0.025% brilliant blue G, Fluoron GmbH, Neu-Ulm, Germany; or Membrane Blue Dual, 0.15% trypan blue, 0.025% brilliant blue G, 4% polyethylene glycol, DORC, Düsseldorf, Germany) for internal limiting membrane (ILM) peeling, removal of an ERM, type of vitreous tamponade, postoperative positioning, and intra- or postoperative complications.



### Data collection and statistical analysis

Raw clinical data and SD-OCT data were extracted from medical records and evaluated blinded. For statistical analysis, VA measurements were converted to the logarithm of minimum angle of resolution units (LogMAR). Statistical analysis was performed using IBM® SPSS® Statistics 23.0 Software (SPSS Inc., IBM Software Group, Chicago, IL, USA, 2015). Statistical significance was proven with Fisher's exact test, and nonparametric tests including the Wilcoxon and Mann-Whitney tests. *P*-values <0.05 were considered to be statistically significant.

## Results

### Patient characteristics

Fifty-three women and 29 men were included in this study, corresponding to 31 right eyes and 51 left eyes. The mean patient age was  $72 \pm 10$  years (median 73 years, range 50–90 years). The mean follow-up period was  $14.1 \pm 8.8$  months (median 10 months, range 6–32 months). Patient baseline characteristics are presented in Table 1.

The mean adhesion length of VMT in eyes with pure VMT was  $552.2 \pm 567.9$   $\mu$ m (median 467  $\mu$ m, range 51–3829  $\mu$ m). The mean macular hole diameter in eyes with VMT and FTMH was  $202.3 \pm 91.1$   $\mu$ m (median 195.0  $\mu$ m, range 50–397  $\mu$ m).

Treatment success, defined as VMT release following ocriplasmin treatment in eyes with pure VMT or macular hole closure in eyes with VMT and FTMH, was found in 31/82 (37.8%) eyes. During the follow-up period, 36/82 (43.9%) eyes underwent pars plana vitrectomy (PPV). In another four eyes, vitrectomy was recommended but patients refused surgery. Before ocriplasmin injection, 55/82 (67.1%) patients were phakic. At the time of last follow-up, 52/82 (63.4%) eyes were pseudophakic.

### Vitreomacular traction release

In this study population, VMT was released in 45/82 (54.9%) eyes following ocriplasmin treatment during a median follow-up of 10 months. After 6 months of follow-up, 52% (43/82) of eyes showed nonsurgical release rate of VMT. In 70.5% of these 45 eyes, traction release was observed within 30 days after ocriplasmin injection. In the subgroup of eyes with four or more PPF, traction release was seen in 30/41 (73.2%) eyes. If five or more PPF were found, traction release occurred in 21/23 (91.3%) eyes.

In the subgroup of eyes with pure VMT, traction release was found in 23/57 (40.4%) eyes. The traction release rate was higher in smaller adhesion sites and correlated with the width

of vitreomacular adhesion (Mann-Whitney test; *P* = 0.04). Of these, eyes with at least four PPF showed traction release in 60.0% (12/20 eyes), and eyes with five or more PPF in 87.5% (7/8 eyes). The rate of traction release significantly correlated with higher numbers of PPF (Mann-Whitney test; *P* = 0.001). In the subgroup of eyes with pure VMT and no ERM, on SD-OCT, traction release was achieved in 19/35 (54.3%) eyes. In the subgroup of eyes with pure VMT and no additional retinal pathology, traction release was seen in 11/31 (35.5%) eyes.

### Macular hole closure

In eyes with FTMH, VMT was released in 88.0% (22/25 eyes). In contrast, macular holes closed in 32.0% (8/25 eyes). If four or more PPF were found, VMT was released in 85.7% (18/21 eyes) and macular hole closure was seen in 23.8% (5/21 eyes). If five or more PPF were present, VMT was released in 14/15 (93.3%) eyes and macular holes closed in 3/15 (20.0%) eyes. Small macular holes closed in 41.2% (7/17) and medium FTMH in 12.5% (1/8). Macular hole closure was related to macular hole diameter prior to ocriplasmin injection and tended to be found more frequently in smaller holes (Mann-Whitney test; *P* = 0.06). In contrast to the traction release rate that has been associated with higher numbers of PPF, as mentioned above, lower numbers of PPF were associated with macular hole closure (Mann-Whitney test; *P* = 0.03).

In cases where macular holes closed after ocriplasmin injection, 87.5% of eyes showed closure within 4 weeks after treatment. In the subgroup of patients without any other retinal pathology, such as age-related macular degeneration (AMD) or retinal vein occlusion, macular holes closed in 31.8% (7/22). In the absence of ERM on SD-OCT, the macular hole closure rate was 31.6% (6/19).

### Analysis of visual function

Prior to ocriplasmin injection, the mean VA in eyes with pure VMT was LogMAR  $0.40 \pm 0.23$  (median 0.30), and in eyes with FTMH, LogMAR  $0.56 \pm 0.19$  (median 0.50). At last follow-up, the mean VA in eyes with pure VMT was LogMAR  $0.38 \pm 0.32$  (median 0.30), and in eyes with FTMH, LogMAR  $0.39 \pm 0.28$  (median 0.40). The mean change in VA from baseline to last FU in eyes with pure VMT and traction release was LogMAR  $-0.07 \pm 0.17$  (median 0.00), and in eyes with FTMH and nonsurgical macular hole closure it was LogMAR  $-0.25 \pm 0.25$  (median  $-0.30$ ) (Mann-Whitney test; *P* = 0.07).

Comparing VA change in eyes that presented with nonsurgical traction release after ocriplasmin injection (see above) and eyes with pure VMT that underwent vitrectomy for persistent VMT (LogMAR  $0.00 \pm 0.27$ ; median  $-0.05$ ), there was no significant difference (Mann-

**Table 1** Patient characteristics and main outcome measures

	Pure VMT ( <i>N</i> = 57)	FTMH ( <i>N</i> = 25)	<i>P</i> value
Sex (female)	36 (63%)	17 (68%)	0.80
Age [years], mean $\pm$ SD	73 $\pm$ 10	68 $\pm$ 8	0.02
Length of VMT			
$\leq$ 1500 $\mu$ m	54 (95%)	25 (100%)	0.22
$>$ 1500 $\mu$ m	3 (5%)	0	
Size of macular hole			
Small FTMH	–	17 (68%)	
Medium FTMH	–	8 (32%)	
State of the lens			
Phakic at baseline	33 (58%)	22 (88%)	0.01
Phakic at last FU	24 (42%)	6 (24%)	$< 0.001$
Presence of ERM	22 (39%)	6 (24%)	0.22
Additional retinal pathology	26 (46%)	3 (12%)	0.005
Retinal vein occlusion	2 (4%)	0	
Nonproliferative diabetic retinopathy	1 (2%)	0	
Diabetic macular edema	2 (4%)	0	
Intermediate AMD	12 (21%)	2 (8%)	
Advanced AMD	9 (16%)	1 (4%)	
Presence of positive prognostic factors (PPF) <sup>a</sup>			$< 0.001$
$\geq 4$	11 (21%)	6 (24%)	
$\geq 5$	8 (14%)	10 (40%)	
$\geq 6$	–	5 (20%)	
Nonsurgical VMT release rate	23 (40%)	22 (88%)	$< 0.001$
Nonsurgical VMT release rate in subgroups			
PPF $\geq 4$	12/20 (60%)	18/21 (86%)	0.09
PPF $\geq 5$	7/8 (88%)	14/15 (93%)	1.00
Absence of ERM	19/35 (54%)	6/19 (32%)	0.01
Absence of additional retinal pathology	11/31 (36%)	7/22 (32%)	$< 0.001$
Treatment success <sup>b</sup>			0.62
Pure VMT	23/57 (40%)	–	
Small FTMH	–	7/17 (41%)	
Medium FTMH	–	1/8 (13%)	
Recommendation for PPV	23 (40%)	17 (68%)	0.03
PPV performed during FU	20 (35%)	16 (64%)	0.02
Time period from ocriplasmin injection to PPV [days], mean $\pm$ SD (median)	137 $\pm$ 110 (90)	56 $\pm$ 42 (44)	0.002
Period of FU [months], mean $\pm$ SD (median)	14.3 $\pm$ 9.9 (11)	11.5 $\pm$ 7.9 (8)	0.47

VMT vitreomacular traction, FTMH full-thickness macular hole, ERM epiretinal membrane, SD standard deviation, IOL intraocular lens, AMD age-related macular degeneration, FU follow-up, VA visual acuity, PPV pars plana vitrectomy

<sup>a</sup> Positive prognostic factors (PPF) defined according to Chatziralli et al.

<sup>b</sup> Defined as release of VMT in eyes with pure VMT and macular hole closure in eyes with VMT and FTMH

Whitney test;  $P = 0.38$ ). Comparing VA change in eyes that presented with nonsurgical macular hole closure after ocriplasmin injection (see above) and eyes that underwent vitrectomy for persistent FTMH (LogMAR  $-0.12 \pm 0.25$ ; median  $-0.15$ ), there was no significant difference (Mann-Whitney test;  $P = 0.29$ ). Functional outcomes at

specific time points (1, 3, and 6 months following ocriplasmin injection, and last follow-up), differentiating between VMT resolution and persistence, are illustrated in Table 2.

Figure 1 presents functional outcomes of eyes at specific time points including 1, 3, and 6 months of follow-up,



**Table 2** Functional outcome measures

	Total (N = 82)	VMT resolution (N = 45)	VMT persistence (N = 37)	P value <sup>a</sup>
Mean VA [LogMAR] (median)				
Before ocriplasmin injection	0.45 ± 0.23 (0.45)	0.44 ± 0.21 (0.40)	0.45 ± 0.24 (0.40)	0.91
1 month following injection	0.47 ± 0.34 (0.40)	0.46 ± 0.38 (0.40)	0.49 ± 0.27 (0.45)	0.27
3 months following injection	0.49 ± 0.42 (0.40)	0.44 ± 0.30 (0.40)	0.57 ± 0.54 (0.45)	0.62
6 months following injection	0.41 ± 0.34 (0.30)	0.39 ± 0.29 (0.30)	0.43 ± 0.42 (0.20)	0.69
At last follow-up	0.38 ± 0.31 (0.30)	0.33 ± 0.23 (0.30)	0.44 ± 0.37 (0.40)	0.37
Mean VA change [LogMAR] (median)	−0.07 (−0.10)	−0.11 (−0.10)	−0.02 (−0.10)	0.11
Pure VMT	−0.03 (−0.00)	−0.07 (−0.00)	−0.00 (−0.05)	0.38
Small FTMH	−0.17 (−0.20)	−0.15 (−0.20)	−0.35 (−0.35)	0.32
Medium FTMH	−0.15 (−0.15)	−0.19 (−0.20)	+0.10 (+0.10)	0.38
Mean VA change in eyes with treatment success <sup>b</sup> [LogMAR] (median)	−0.12 (−0.15)	−0.11 (−0.13)	−0.50 (−0.50)	0.09
Pure VMT	−0.07 (−0.00)	−0.07 (−0.00)	—	
Small FTMH	−0.24 (−0.30)	−0.20 (−0.25)	−0.50 (−0.50)	NA
Medium FTMH	−0.30 (−0.30)	−0.30 (−0.30)	—	
Groups of VA change:				0.33
Eyes with VA improvement [ $\Delta > 5$ letters]	45/82 (55%)	26/45 (58%)	19/37 (51%)	
Pure VMT	28/57 (49%)	11/23 (48%)	17/34 (50%)	
FTMH	17/25 (68%)	15/22 (68%)	2/3 (67%)	
Eyes with stable VA [ $\Delta \pm 5$ letters]	15/82 (18%)	10/45 (22%)	5/37 (14%)	
Pure VMT	12/57 (21%)	7/23 (30%)	5/34 (15%)	
FTMH	3/25 (12%)	3/22 (14%)	—	
Eyes with VA worsening [ $\Delta > 5$ letters]	22/82 (27%)	9/45 (20%)	13/37 (35%)	
Pure VMT	17/57 (30%)	5/23 (22%)	12/34 (35%)	
FTMH	5/25 (20%)	4/22 (18%)	1/3 (33%)	

VA visual acuity, VMT vitreomacular traction, FTMH full-thickness macular hole, NA not applicable due to small number of cases (one eye with small FTMH and VMT persistence)

<sup>a</sup> Unpaired nonparametric test (Mann-Whitney test)

<sup>b</sup> Defined as nonsurgical vitreomacular traction release in eyes with pure VMT or macular hole closure in eyes with FTMH

illustrating treatment success with ocriplasmin in eyes not requiring additional surgery and eyes that underwent vitrectomy for persistent VMT or FTMH.

Subjective visual impairment after ocriplasmin injection including sudden VA loss, dyschromatopsia, metamorphopsia, or photopsia was recorded in 43/82 (52.4%) eyes. Subjective complaints were documented in 25/57 (43.9%) eyes with pure VMT and 18/25 (72.0%) eyes with FTMH (Fisher's exact test;  $P = 0.03$ ). They were more frequent in eyes with VMT release than in eyes with persistent VMT (Fisher's exact test;  $P < 0.001$ ). Regarding subjective complaints in detail, in eyes with traction release (71.1%, 32/45 eyes), sudden vision loss was reported in 27.0% of patients (12/45 eyes), blurred vision in 37.7% (17/45 eyes), photopsia in 40.0% (18/45 eyes), dyschromatopsia in 17.8% (8/45 eyes), other optic complaints in 27.0% (12/45 eyes), metamorphopsia in 11.1% (5/45 eyes), and eye pain after injection in 6.7% (3/45 eyes). Acute vision loss and blurred vision resolved spontaneously after a maximum of 7 days in 91.1% and 86.7% of eyes, respectively. None of the patients

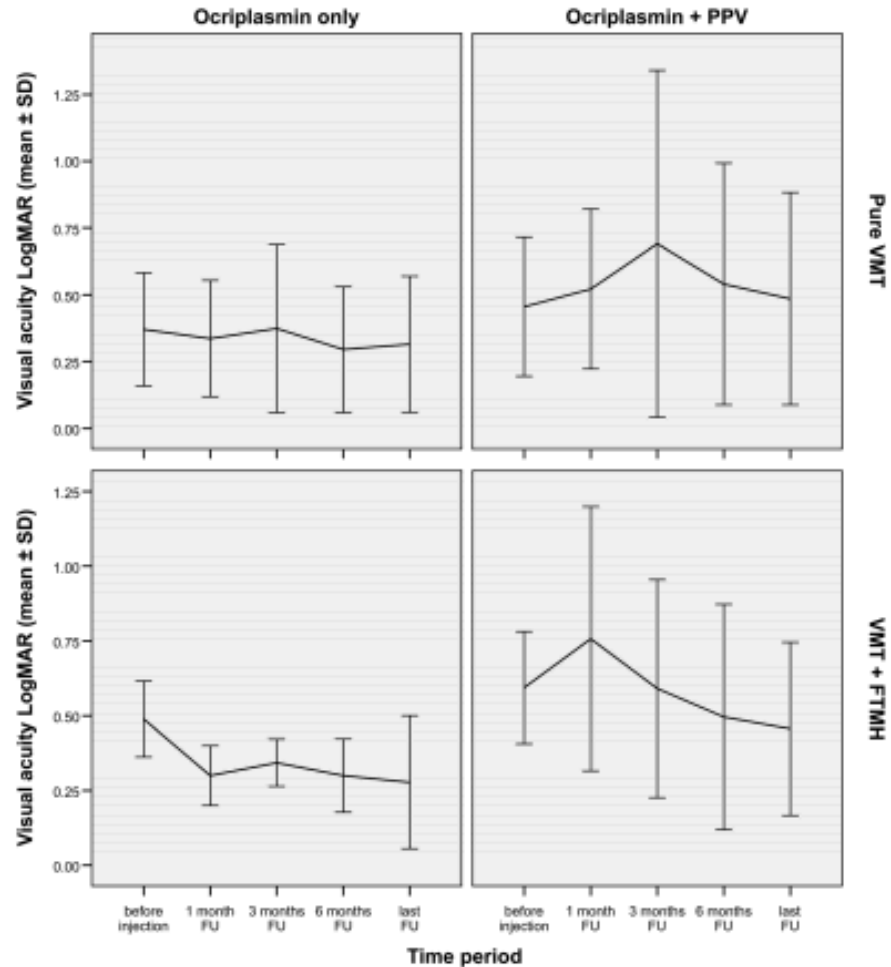
complained of acute vision loss or blurred vision for more than 30 days. Among subjective complaints, photopsia was the most long-standing, and resolved spontaneously in 94% of eyes after 20 days.

#### Analysis of morphological changes

Following ocriplasmin injection, morphological changes in retinal layers as assessed by SD-OCT included subretinal fluid accumulation in 25/82 (30.5%) eyes, ellipsoid zone changes in 30/82 (36.6%), development of ERM in 3/82 (3.7%), and cystoid macular edema in 5/82 (6.1%). Subretinal fluid accumulation was more frequently seen in eyes with vitreomacular traction release (Fisher's exact test;  $P = 0.003$ ). Both subretinal fluid and ellipsoid zone changes resolved spontaneously, as shown in Fig. 2. Subretinal fluid and ellipsoid zone changes persisted in 4/82 (4.9%) eyes and 2/82 (2.4%) eyes, respectively, after a follow-up period of 6 months.

In eyes with FTMHs, hole diameter increased significantly, from  $202 \pm 91 \mu\text{m}$  (median  $195 \mu\text{m}$ , range  $50\text{--}397 \mu\text{m}$ ) to

**Fig. 1** Differentiated by diagnosis, graphs illustrate mean visual acuity outcomes for eyes following ocriplasmin treatment only and eyes that underwent macular surgery after ocriplasmin injection. *VMT* vitreomacular traction, *FTMH* full-thickness macular hole, *FU* follow-up, *SD* standard deviation



$363 \pm 178 \mu\text{m}$  (median  $382 \mu\text{m}$ , range  $190\text{--}660 \mu\text{m}$ ), following ocriplasmin injection (Wilcoxon test;  $P < 0.001$ ). Retinal detachment was observed in 4/82 (4.9%) eyes, and a lamellar macular defect developed in one eye (1.2%) with prior pure VMT.

#### Vitrectomy following ocriplasmin injection

During follow-up, macular surgery was recommended in 40/82 (48.8%) eyes. Of these, 36 eyes (43.9%) underwent vitreoretinal surgery during that follow-up period. In eyes with persistent VMT, vitrectomy was performed after a mean period of  $136 \pm 110$  days (median 90 days, range 50–300 days) after ocriplasmin injection. In eyes with persistent FTMH, vitrectomy was performed after a mean period of  $56 \pm 42$  days (median 45 days, range 6–166 days) after ocriplasmin injection. Four eyes were operated for retinal detachment within 8 days after ocriplasmin injection. Eighteen of 55 eyes (32.7%) underwent PPV with BB-assisted ILM peeling for

persistent VMT, 9/16 (56.3%) eyes for persistent small FTMH, and 5/7 (71.4%) eyes for persistent medium FTMH. Combined vitrectomy was performed in 24/35 (68.6%) eyes.

Although recommended, four patients had not undergone vitrectomy at the time of last follow-up examination. Two aged patients with persistent pure VMT and one 84-year-old man refused macular surgery due to poor state of health, and one other patient with pure VMT died due to advanced gastrointestinal cancer disease.

#### Discussion

In this monocentric consecutive series, all patients who underwent ocriplasmin treatment between July 2013 and December 2016 were retrospectively included, except for those who were lost to follow-up for less than 6 months. Based on these criteria, our study results emphasize issues of



**Fig. 2** Follow-up examinations with spectral-domain optical coherence tomography (OCT) horizontal volume scans of same positions of a 59-year-old woman with pure VMT. **a** She presented with visual acuity of LogMAR 0.40 before ocriplasmin injection. **b** Six hours following ocriplasmin injection the patient complained of sudden vision loss and nyctalopia. On OCT scans obtained 15 h after the injection, subretinal fluid accumulation was demonstrated with VA of LogMAR 0.80. **c** One month following ocriplasmin treatment, subretinal fluid accumulation was reduced, and visual acuity had spontaneously improved to LogMAR 0.40. **d** Two months after ocriplasmin treatment, ellipsoid zone irregularity was still detected, but no subretinal fluid. Visual acuity was LogMAR 0.20. **e** Six months following ocriplasmin injection, OCT showed neither irregularity of retinal layers nor subretinal fluid. Visual function had spontaneously recovered to LogMAR 0.10

daily clinical practice with implications for a better patient selection and patient information.

In our real-life analysis, release of VMT by ocriplasmin injection was achieved in the majority of eyes when relying on a strict patient selection. If five or more PPF were found, eyes with pure VMT showed traction release in 88%, whereas the overall VMT release rate following ocriplasmin treatment was 57% in all eyes after a median follow-up period of

10 months. In accordance with previous studies, our data emphasize the prognostic value of PPF in predicting traction release in pure VMT.

However, nonsurgical macular hole closure was achieved in 32% of this series. If five or more PPF were present, FTMHs showed traction release in 93%, with a lower closure rate of 20%. Our results indicate that PPF have limited value in the prognosis of macular hole closure. In contrast, significant correlation has been found between macular hole diameter and nonsurgical closure rate. In this series, small FTMHs closed in 42% and medium FTMHs in 13%. We emphasize that closure of FTMH correlates with hole diameter rather than with the presence of PPF. Since macular hole closure remains a rare finding in medium FTMH, there is discussion among vitreoretinal surgeons on recommending ocriplasmin treatment in these cases. Some of them prefer to proceed with macular surgery in eyes with VMT and medium FTMH. Although research has shown that surgical outcomes in patients with a prior history of ocriplasmin injection are comparable to those in patients who proceed directly to surgery without ocriplasmin treatment [23, 24], recommendation of ocriplasmin injection in eyes with VMT and FTMH remains an important issue in terms of patient information and clinical setting.

When discussing pharmacologic vitreolysis with ocriplasmin as a treatment option for VMT with our patients, their decisions are typically informed by the probability of avoiding surgery, along with their need to improve visual function. In patients with pure VMT, the traction release rate represents treatment success, and no additional treatment is necessary in most cases. In contrast, traction release in patients with VMT and FTMH does not guarantee treatment success, as demonstrated herein and in other studies [19, 20, 22–24]. The rate of macular hole closure has been reported between 17% and 78% [13–15, 18]. Despite VMT release, a large number of FTMHs have been shown to persist or even increase in diameter, with a significant drop of visual function [3, 13, 22–26].

For statistical analysis in this study, treatment success was defined as (1) release of VMT in eyes with pure VMT, and as (2) closure of macular hole in eyes with VMT and FTMH. To date, defining treatment success following ocriplasmin injection remains controversial. Traction release is a feasible and reliable measure, and indicates the efficacy of ocriplasmin as a reagent for pharmacologic vitreolysis. Nonetheless, in eyes with FTMHs, proof of traction release is not synonymous with treatment success or avoidance of surgery. Thus, to us it appears reasonable that eyes with pure VMT and eyes with VMT and FTMH will be discussed separately due to their different behaviour following ocriplasmin treatment.

Improvement in visual function is the overall goal in treating patients. However, in this study, as well as in other reports [25, 26], VA was shown to improve not only in cases



with traction release, but also in eyes with persistent vitreomacular traction. Additionally, VA is influenced by multiple variables, such as refraction correction, state of the lens, and individual dependence on shape; thus VA does not appear to be an accurate parameter for assessing treatment success with ocriplasmin. Pre-marketing and post-marketing clinical studies have revealed an improvement in visual function in ocriplasmin-treated eyes, showing a release of traction in up to 78% of cases [13–15]. In this study, the mean change in VA (LogMAR) among all eyes was  $-0.08 \pm 0.24$  (median  $-0.1$ ). Our results are similar to those of other studies reporting an overall improvement in VA from baseline to last follow-up in eyes with VMT resolution [25, 26]. In this study, 55% of patients gained five letters or more, compared to 25% who lost five letters or more. However, in 36/85 (42%) of all eyes, vitrectomy was performed during follow-up, and macular surgery was recommended in an additional six eyes. Thus, VA change in eyes of this series resulted partly from surgical intervention during follow-up.

Both subretinal fluid accumulation and ellipsoid zone changes were more frequently found in eyes with traction release; they were self-limited and spontaneously resolved in the majority of eyes during follow-up. Structural outer retinal layer changes such as ellipsoid zone disturbances or subretinal fluid accumulation on SD-OCT analysis have been reported to be transient changes in other studies as well. They correlated with VMT release and VA loss. The underlying pathomechanism related to these symptoms and morphological findings is not fully understood. Ocriplasmin is suspected to cause disruption of the photoreceptor layer by interacting with laminin within the interphotoreceptor matrix [27, 28]. However, it remains to be elucidated whether ocriplasmin, as an unspecific serine-protease or one of its cleavage products, accounts for this possibly toxic effect on outer retinal layers [29, 30]. It is now well accepted that these changes are most likely responsible for subjective complaints such as vision loss, blurred vision, dyschromatopsia, and other visual impairment that all resolve spontaneously after a short period of time in the majority of eyes.

Limitations of this study were largely related to its retrospective nature and the documentation of corrected VA as well as a variable period of follow-up. A center-related bias is also possible because of the single-center design. However, our study represents a consecutive series from daily clinical practice without large dropout numbers, emphasizing the clinical setting and demonstrating real-life situations for instances when patients refuse surgery.

In conclusion, pharmacologic vitreolysis with ocriplasmin is an effective treatment option for eyes with vitreomacular traction. Treatment success is strongly related to patient selection based on positive predictive factors that are most sensitive in eyes with pure VMT. In eyes with VMT and FTMH, the adherence to positive predictive factors does not seem to be

essential for predictability of treatment success, since traction release is not a prerequisite for macular hole closure. According to our results, it appears advisable to instead discuss the indication for ocriplasmin treatment in eyes with VMT and macular holes in the context of hole diameter.

#### Compliance with ethical standards

**Funding** No funding was received for this research.

**Conflict of interest** All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent/licensing arrangements) or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** For this type of study formal consent is not required.

#### References

1. Duker JS, Kaiser PK, Binder S et al (2013) The international Vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology* 120:2611–2619
2. Gandorfer A, Rohleder M, Sethi C et al (2004) Posterior vitreous detachment induced by microplasmin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:641–647
3. de Smet MD, Valmaggia C, Zarranz-Ventura J, Willekens B (2009) Microplasmin: ex vivo characterization of its activity in porcine vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:814–819
4. de Smet MD, Gandorfer A, Stalmans P et al (2009) Microplasmin intravitreal administration in patients with vitreomacular traction scheduled for vitrectomy: the MIVI I trial. *Ophthalmology* 116:1349–1355
5. Stalmans P, Benz MS, Gandorfer A et al (2012) MIVI-TRUST study group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med* 367:606–615
6. Haller JA, Stalmans P, Benz MS et al (2015) Efficacy of intravitreal ocriplasmin for treatment of vitreomacular adhesion. Subgroup analyses from two randomized trials. *Ophthalmology* 122:117–122
7. Gandorfer A, Benz MS, Haller JA et al (2015) MIVI-TRUST study group. Association between anatomical resolution and functional outcomes in the MIVI-Trust studies using ocriplasmin to treat symptomatic vitreomacular adhesion/vitreomacular traction, including when associated with macular hole. *Retina* 35:1151–1157
8. Kim BT, Schwartz SG, Smiddy WE et al (2013) Initial outcomes following intravitreal ocriplasmin for treatment of symptomatic vitreomacular adhesion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 44:334–343

9. Singh RP, Li A, Bedi R et al (2014) Anatomical and visual outcomes following ocriplasmin treatment for symptomatic vitreomacular traction syndrome. *Br J Ophthalmol* 98:356–360
10. Sharma P, Juhn A, Houston SK et al (2015) Efficacy of intravitreal ocriplasmin on vitreomacular traction and full-thickness macular holes. *Am J Ophthalmol* 159:861.e2–867.e2
11. Dugel PU, Tolentino M, Feiner L et al (2016) Results of the 2-year ocriplasmin for treatment for symptomatic vitreomacular adhesion including macular hole (OASIS) randomized trial. *Ophthalmology* 123:2232–2247
12. Warrow DJ, Lai MM, Patel A et al (2015) Treatment outcomes and spectral-domain optical coherence tomography findings of eyes with symptomatic vitreomacular adhesion treated with intravitreal ocriplasmin. *Am J Ophthalmol* 159:20–30
13. Maier M, Abraham S, Frank C et al (2016) Pharmakologische Vitreolyse mit Ocriplasmin als Behandlungsoption bei symptomatischer fokaler vitreomakulärer Traktion mit oder ohne Makulaforamen ( $\leq 400 \mu\text{m}$ ) im Vergleich zur transkonjunktivalen Vitrektomie. *Ophthalmologie* 114:148–154 German
14. Stalmans P, Duker JS, Kaiser PK et al (2013) OCT-based interpretation of the vitreomacular interface and indications for pharmacologic vitreolysis. *Retina* 33:2003–2011
15. Hahn P, Chung MM, Flynn HW et al (2015) Safety profile of ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: a comprehensive analysis of premarketing and postmarketing experiences. *Retina* 35:1128–1134
16. Shah SP, Jeng-Miller KW, Fine HF et al (2016) Post-marketing survey of adverse events following ocriplasmin. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 47:156–160
17. Beebe DC (2015) Understanding the adverse effects of ocriplasmin. *JAMA Ophthalmol* 133:229
18. Nudleman E, Franklin MS, Wolfe JD et al (2016) Resolution of subretinal fluid and outer retinal changes in patients treated with ocriplasmin. *Retina* 36:738–743
19. Quezada-Ruiz C, Pieramici DJ, Nasir M et al (2015) Outer retina reflectivity changes on SD-OCT after intravitreal ocriplasmin for vitreomacular traction and macular hole. *Retina* 35:1144–1150
20. Itoh Y, Ehlers JP (2016) Ellipsoid zone mapping and outer retinal characterization after intravitreal ocriplasmin. *Retina* 36:2290–2296
21. Itoh Y, Kaiser PK, Singh RP et al (2014) Assessment of retinal alterations after intravitreal ocriplasmin with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 121:2506.e2–2507.e2
22. Figueira J, Martins D, Pessoa B et al (2016) The Portuguese experience with ocriplasmin in clinical practice. *Ophthalmic Res* 56:186–192
23. Greven MA, Garg S, Chiu B et al (2016) Vitrectomy after ocriplasmin for Vitreomacular adhesion or macular hole (VAVOOM) study. *Br J Ophthalmol* 100:1211–1215
24. Schumann RG, Wolf A, Hoerauf H et al (2017) Vitrectomy for persistent macular holes following ocriplasmin injection: a comparative multicenter study. *Retina*. doi:10.1097/IAE.0000000000001473
25. Khan MA, Haller JA (2016) Ocriplasmin for treatment of vitreomacular traction: an update. *Ophthalmol Ther* 5:147–159
26. Chatziralli I, Theodossiadis G, Xanthopoulou P, Miligkos M, Siviprasad S, Theodossiadis P (2016) Ocriplasmin use for vitreomacular traction and macular hole: a meta-analysis and comprehensive review on predictive factors for vitreous release and potential complications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 254:1247–1256
27. Chen W, Mo W, Sun K et al (2009) Microplasmin degrades fibronectin and laminin at the vitreoretinal interface and outer retina during enzymatic vitrectomy. *Curr Eye Res* 34:1057–1064
28. Libby RT, Lavalley CR, Balkema GW et al (1999) Disruption of laminin beta2 chain production causes alterations in morphology and function in the CNS. *J Neurosci* 19:9399–9411
29. Schumann RG, Wolf A, Mayer WJ et al (2015) Pathology of internal limiting membrane specimens following intravitreal injection of ocriplasmin. *Am J Ophthalmol* 160:767–778
30. Vielmuth F, Schumann RG, Spindler V et al (2016) Biomechanical properties of the internal limiting membrane after intravitreal Ocriplasmin treatment. *Ophthalmologica* 235:233–240

## 9. Danksagung

Ich möchte mich bei folgenden Personen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, herzlich bedanken:

zunächst gilt mein besonderer Dank meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Ricarda Schumann für die Möglichkeit, diese Studie durchführen zu können, für ihre fachlichen Ratschläge und die kompetente engmaschige Betreuung,

Herrn Dr. rer. biol. hum. Dipl.-Phys Markus Schaumberger für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten,

Herrn Dr. med. Patrick Peters für die Fachgespräche, Frau Dr. phil. Kristina Lüdtke und Herrn Max Kempf für die Unterstützung bei der Anwendung des Statistikprogramms und der Auswertung der Daten sowie Herrn Dr. rer. nat. Normann Goodwin für die Beratung zu allgemeinen Fragen der Erstellung einer Promotion.

Danken möchte ich auch meinen Eltern, die mir während der gesamten Zeit der Arbeit beratend und unterstützend zur Seite gestanden haben.

## 10. Eidesstattliche Erklärung

Lüdtke Katharina

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Wirkungen und Nebenwirkungen von Ocriplasmin bei vitreomakulärer Traktion mit oder ohne  
Makulaforamen

selbständig verfasst, nicht außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle  
Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich  
gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer  
anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Neu-Ulm, 25.03.2021

Katharina Lüdtke

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin

## 11. Lebenslauf

Aus Datenschutzgründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Version nicht angezeigt.